

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968

N°

42

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel BOURGES

né le 3 Avril 1936 à Tunis

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 1968

ESSAI SUR L'HISTOIRE DE LA LEPRE

Du Concept Lépreux à la Microscopie Electronique

Président : M. VAURS, Professeur

M. COUDERT, Professeur

M. DASTUGUE, Professeur

Membres du Jury : M. TURCHINI, Professeur

M. ACHARD, Chargé de Cours.

ERRATA

P. 34	Ligne 44	Lire:devant, su lieu de:devant	
" 37	" 41	" : (n) "	" : (D)
" 38	" 42	" :disséminée "	" :disséminées.
" 39	" 1	" :XVI ^e siècle "	" :XV ^e siècle
" 39	" 13	" : (707) "	" : (A 9)
" 55	" 28	" :bacilles commensaux, bacilles communs ou para tuberculeux aux paratuberculeux	
" 63	" 27	" :ROXBURG "	" : Roxburg
" 64	" 32	" :Castanea "	" :Castanea
" 66	" 2	" :WHITTMANN "	" : WITTMANN
" 71	" 8	" :RAMANUJAM "	" : RAMANUJAN
" 73	" 38	" :Lepraemurium "	" : Leprae murium
" 74	" 38	" :DERIVES de la THIO URÉE et MEDICAMENTS SOUFRÉS non SULFONES	Les DERIVES de la THIOURÉE.
" 74	" 39	" :A) <u>Les Dérivés de la Thiourée</u>	
" 77	" 1	" :B) <u>Les Sulfamides-Retard</u>	c- <u>Les sulfamides-- retard</u>
" 79	" 20	" :C) <u>Les Ethylmercaptans</u>	d- <u>Les Ethylmercaptans</u>
" 81	" 20	" : Lepraemurium "	" : Leprae murium
" 85	"	" : Pasquella "	" : Faquelle
" 104	" 24	" : vivant ou non "	" : vivant,
" 109	" 1	" : SCOTT "	" : Scott,
" 154	" 2	" : Suffisante "	" : Quiffisante
" 224	" 22	" : Talmud "	" : Thalmud
" 228	" 23	" : I) Dérivés de la Thiourée et Médi caments Soufrés non Sulfonés.	I) Les Dérivés de la Thiourée.
		A) Les Dérivés de la Thiourée	
		a) Les Thiocarbanili- lides	a) Les Thiocarbanilides
		b) Les Thiosemicar- bazones	b) Les Thiosemicarbazones
		B) Les Sulfamides- Retard	c) Les Sulfamides-Retard
		C) Les Ethylmercaptans	d) Les Ethylmercaptans
" 230	" 13	" : 225 "	" : 223

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel BOURGES

né le 3 Avril 1936 à Tunis

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 1968

ESSAI SUR L'HISTOIRE DE LA LEPRE

Du Concept Lépreux à la Microscopie Electronique

Président : M. VAURS, Professeur

M. COUDERT, Professeur

M. DASTUGUE, Professeur

Membres du Jury :

M. TURCHINI, Professeur

M. ACHARD, Chargé de Cours.

ESSAI SUR
L'HISTOIRE DE LA LÉPTE

UNIV.
LEDEN
BIBL.

UNIVERSITE
de
CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL,
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU,
M. POMMÉ

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique obstétricale
BERGER	- Chimie analytique
BERGERON	- Pathologie médicale
COULET	- Botanique et microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	- Biochimie médicale
DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	- Anatomie Pathologique
FEBVRE	- Pharmacie Galénique
GRAS	- Clinique Médicale
JACQUEMET	- Technique chirurgicale
JALLUT	- Séméiologie médicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MERCIER	- Anatomie
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique Pneumo-phtisiologique
PETIT	- Médecine légale et Médecine sociale
POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	- Matière médicale
Mele RAMPON	- Thérapeutique
MM. ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	- Pharmacie chimique
TURCHINI	- Histologie et Embryologie
VAURS	- Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale infantile

II - Professeur Titulaire à titre personnel.

M. CHAMPEIX	- Médecine Légale et Médecine du Travail
M. VIALLET	- Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
CLUZEL	- Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique Chirurgicale B
MENUT	- Pédiatrie et Puériculture.

IV - Maîtres de Conférences Agrégés.

Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	- Physique Pharmaceutique
Mme MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orhtopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-ptisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maîtres de Conférences.

MM. MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

— • — • — • — • — • — • — • — • — • — • — • — • —

AUX MALADES

qui souffrent de ce qu'on appelle :

LA LEPRE

En témoignage de notre dévouement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A ma Femme

Je lui dédie ce travail qu'elle a vécu,
à mes côtés, dans ses bons et ses mauvais moments.

Aux Miens

En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance pour tout ce que
je leur dois.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur VAURS

Professeur de Bactériologie et Hygiène
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur des Palmes Académiques
Officier de la Santé Publique.

Il incarne si bien la tradition léguée par
Louis PASTEUR à tous les scientifiques.
C'est une tradition que nous admirons
parce qu'elle est fondée sur le labeur
honnête, scrupuleux, patient et humain.

Nous le remercions avec déférence
pour l'enseignement très vivant qu'il nous
a dispensé durant nos études, et pour sa
délicatesse tout au long de ce travail,
qu'il nous fait maintenant l'honneur de pré-
sider.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur COUDERT

Professeur de Parasitologie et Pathologie Exotique
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie
de Lyon.

Nous lui témoignons très respectueusement notre
gratitude pour tout ce que nous lui devons.

Il a bien voulu nous faire le grand honneur
de nous lire et de nous juger. Nous voulons lui
faire sentir quelle valeur nous attribuons à ce
geste et combien il nous touche.

Monsieur le Professeur DASTUGUE

Professeur de Biochimie Médicale
Docteur en Médecine et en Pharmacie
Docteur ès Sciences
Biologiste des Hôpitaux
Lauréat de l'Académie de Médecine et
de l'Académie des Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques
Officier de l'Ordre National du Mérite.

Nous avons pu apprécier à travers ses cours
l'étendue de sa culture scientifique et de son
érudition.

Nous sommes particulièrement heureux qu'il
ait accepté de siéger dans notre jury. Qu'il
veuille bien trouver ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance pour l'amitié dont
il nous honore.

Monsieur le Professeur TURCHINI

Professeur d'Histologie et Embryologie
Docteur ès Sciences

Les fonctions qu'il nous a confiées dans son laboratoire lui confèrent une place spéciale parmi nos juges.

Il a bien voulu s'intéresser à notre ouvrage et en faciliter l'exécution. Nous le prions d'accepter l'assurance de notre gratitude et de notre dévouement.

Monsieur le Docteur ACHARD-VINCENT

Chargé d'un cours de Dermatologie et Vénérologie
Médecin des Hôpitaux.

Il fut notre Maître à l'Hôpital, où il s'est trouvé à l'origine de notre travail.

Nous garderons toujours le souvenir de sa bonté, comme de la confiance qu'il nous a témoignées.

Nous l'assurons de notre attachement respectueux et dévoué.

Monsieur le Docteur VENRIES DE LAGUILLAUMIE
Maître de Conférences Agrégé

En témoignage de notre estime.

A Monsieur ARCHIMBAUD

Conservateur de la Bibliothèque de Médecine
de Clermont-Ferrand.

Nous lui sommes très reconnaissant de l'aide
précieuse, dynamique, qu'il nous a souvent
apportée, et nous lui renouvelons ici l'expres-
sion de notre amitié.

A Mesdames et Messieurs les Bibliothécaires de
Clermont-Ferrand.

En remerciements pour leur collaboration
permanente et efficace.

A la mémoire du Docteur ANDERSON

A la mémoire du Docteur BALDINI

A Monsieur le Professeur TERRASSE

A Monsieur le Docteur NEVEU

A Monsieur le Docteur GRIVEAUD

A tous nos Maîtres à la Faculté
et dans les Hôpitaux

En hommage respectueux.

A mon ami LOUIS JOYON

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences
de Clermont-Ferrand

Nous tenons à le remercier pour sa fidèle
amitié qui nous a bien souvent encouragé.

A mon ami LU HUYNH TAHN
à Lyon.

A mes CAMARADES

des Hôpitaux

de la Faculté

du Laboratoire d'Histologie
à Clermont-Ferrand

A tous mes AMIS.

ESSAI SUR L'HISTOIRE DE LA LÈPRE

Du Concept Léproux à la Microscopie Electronique

" La Lèpre est une maladie infectieuse comme les autres "
" maladies infectieuses, le lépreux un malade comme les "
autres malades. "

Dr E. Montestruc
Directeur de l'Institut Pasteur
de la Martinique
- Lépreux d'hier et d'Aujourd'hui. -
(448)

" La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux "
" hommes qu'ils sont tous frères et solidaires ".

Dr. Ch. Nicolle
Directeur de l'Institut Pasteur
de Tunis
Prix Nobel de Médecine
- Naissance, Vie et Mort des Maladies Infectieuses. -
(97)

" La Lèpre fut toujours considérée comme une maladie "
" maudite et terrifiante ... "

" Pourquoi cet ostracisme et cette cruauté ? "

R. Follereau
Président de " l'Ordre de la Charité "
- Trente Fois le Tour du Monde -
(42 ter).

I N T R O D U C T I O N

La Lèpre Il n'est point de maladie dont le nom soit plus universellement réputé et dont le vrai visage soit encore aujourd'hui si communément défiguré.

Pourtant, depuis la fin du XIXème siècle, des travaux considérables, appuyés par des techniques toujours améliorées, font progresser de façon constante et décisive la connaissance de la Bacillose de Hansen - c'est-à-dire de la lèpre vraie, maladie infectieuse, dépouillée de toutes les autres dermatoses spectaculaires qu'on lui rattachait autrefois, et dont le *Mycobacterium Leprae* (ou Bacille de Hansen) est l'agent probable.

Certes, bien des problèmes primordiaux demeurent encore à résoudre : par exemple, le moyen d'identifier assez sûrement le Bacille de Hansen pour le reconnaître des autres mycobactéria, ou encore une thérapeutique efficace et peu toxique. Heureusement les cloisons presque étanches qui séparaient entre elles l'Histopathologie, la Bactériologie, la Clinique et l'Immunologie n'existent plus maintenant. Ces disciplines sont amenées, au contraire, à mettre toujours davantage leurs efforts en commun. Cela fait que dans le domaine de la lèpre comme dans celui de toute investigation difficile, les chercheurs sentent la nécessité d'orienter leurs propres travaux en fonction de ceux qui se font dans les disciplines voisines : pour faire avancer leurs recherches, il leur devient désormais nécessaire de profiter au mieux des connaissances acquises autour d'eux.

Durant ces dernières années, des améliorations thérapeutiques ont transformé l'avenir des malades lépreux : désormais, elles permettent très souvent de négativer ceux qui pourraient être contagieux parce qu'ils sont disséminateurs du Bacille. Par là, elles rendent possibles leur réintégration dans la société, sans aucun risque pour elle, après une période d'isolement temporaire.

Seulement, les conceptions modernes positives et chargées d'espoirs que l'on doit avoir sur la lèpre, ce que l'on sait maintenant de sa véritable nature, tout ceci reste le privilège involontaire de quelques-uns. En effet, malgré les efforts que tentent les léprologues pour éclairer le public, la plus grande partie de la société demeure attachée aux idées archaïques que l'on se transmet de siècle en siècle avec épouvante.

Bien sûr, chacun sait maintenant, après de nombreuses campagnes de presse, que la lèpre est une maladie infectieuse chronique, d'incubation et d'évolution lentes. Personne ne songe plus à le contester. Pourtant cette lèpre relativement peu contagieuse occupe toujours, aux yeux de beaucoup, une place à part dans la pathologie infectieuse. Un scarlatineux, un typhique, ont droit à la sollicitude : leur entourage les confie à l'isolement temporaire avec le ferme espoir de les récupérer au plus tôt. Pour le lépreux, les choses se passent presque toujours différemment. A l'heure actuelle encore, même en Europe, même en France et pas seulement en pays exotiques, la parenté de ce malheureux le cache avec terreur jusqu'à ce qu'elle puisse le pousser avec soulagement dans quelque "léproserie". Après quoi, elle s'enfuit, résignée à ne plus le revoir, ou même souhaitant ne plus le revoir - nous avons eu nous-mêmes l'occasion d'observer ce spectacle.

Le résultat est qu'un homme a la tentation de se cacher lorsqu'il se découvre "frappé" de lèpre ; il y est souvent aidé par son entourage. C'est ainsi qu'à travers le monde, la médecine ne connaît pas un de ces malades sur deux. Cette clandestinité garde à la lèpre un réservoir à virus humain suffisant pour l'entretenir et l'étendre en dépit de tous les efforts prophylactiques.

D'où vient cette attitude opiniâtre ?

Assurément d'un trop long passé mythique, légendaire et superstitieux, que l'Occident a recueilli et qui naquit en Orient. Classiquement, c'est le Lévitique établi par Moïse qui fut à l'origine du "concept lépreux", en faisant de la lèpre mélangée à d'autres dermatoses une punition religieuse qui traduisait un péché ; mais cette origine nous paraît contestable. Quoiqu'il en soit, ce "concept lépreux", représentation erronée de la lèpre, garde encore une acuité extrême, puisque ce qui demeure dans la mémoire instinctive de beaucoup d'hommes du XXème siècle "ce sont les valeurs et les images qui s'étaient attachées au personnage du lépreux ; c'est le sens de

cette exclusion, l'importance dans le groupe social de cette figure insistante et redoutable qu'on n'écarte pas sans avoir tracé autour d'elle un cercle sacré " (Foucault (202)).

Aussi bien, devant ces différentes considérations, il nous a paru très rapidement nécessaire de travailler à l'Histoire de la Lèpre, lorsque nous avons entrepris, voici quelques années, une étude assez spécialisée sur l'infrastructure des tissus lépromateux.(*)

C'était, nous a-t-il semblé un moyen d'apercevoir dans l'ensemble cette maladie dont nous avons - dont nous avons encore - à explorer un point précis.

De cette façon en effet, nous pouvions nous renseigner sur les travaux scientifiques les plus modernes faits sur la Lèpre vraie, en histopathologie comme dans les autres disciplines. Nous pouvions en même temps rechercher l'origine la plus ancienne de la légende tenace et terrifiante qui défigure la Bacillose de Hansen depuis des siècles.

C'est tout cela qui nous a conduit à présenter ce travail dont notre Jury a bien voulu permettre la réalisation.

Notre exposé se divise en deux parties principales.

- Dans la première, nous analysons le " Concept Lépreux ", si particulier, qui fit de la lèpre une maladie terrifiante et infâme car il l'enferma dans un syndrome religieux engendré par le péché.

Nous nous efforçons de retrouver dans l'Orient Antique l'origine réelle de ce Concept, et d'étudier sa propagation vers l'Ouest, à la conquête du Ponant.

- Dans la seconde, nous tâchons de suivre très brièvement à travers les âges, l'histoire de la lèpre vraie débarrassée de son cortège de maladies satellites, à l'aide des vestiges archéologiques et bibliophiliques dont nous avons pu avoir connaissance.

★) A Clermont-Ferrand d'une part : Au Laboratoire de Monsieur le Professeur TURCHINI où nous avons nos fonctions, dans le Laboratoire de Messieurs les Professeurs HOVASSE et de PUYTORAC, avec l'aide de Monsieur JOYON, Maître de Conférences, et dans le Service de Dermatologie de Monsieur le Docteur ACHARD enfin ; à Lyon d'autre part : dans les Services de Monsieur le Professeur COUDERT, qui a bien voulu nous accueillir.

Nous rappelons comment, vers la fin du XIXème siècle, la Bacilllose de Hansen prit finalement sa vraie figure de maladie infectieuse d'allure habituellement chronique.

Ce progrès décisif survint grâce aux travaux scientifiques modernes dont elle devint l'objet, et qui n'ont cessé de se multiplier depuis. Ces recherches se sont poursuivies dans cinq domaines différents dont nous esquissons très rapidement l'histoire : la clinique, la bactériologie, la pharmacopée, l'immunologie et l'histopathologie.

Nous essayons, pour conclure, de déterminer la place que devrait occuper le lépreux et les espoirs qui lui sont permis à ce point du XXème siècle que nous vivons présentement.

- Enfin, nous avons rassemblé pour terminer des renseignements bibliographiques qui se rapportent au texte.

Première PARTIE

LE " CONCEPT LEPREUX "

" Lèpre :

தெட்டி

Variétés = 18 -

" Etiologie = Origine vénérienne, " "
" morsure et piqure venimeuses, " "
" cruauté envers les animaux, irrespect aux " "
" père et mère, aux divinités, aux grands, " "
" avarice sordide jusqu'à rogner sur le sa- " "
" laire dû aux ouvriers, ingestion fréquente " "
" d'aliments avariés. "

Thérapeutique Ayurvédique

(d'après P. Mariadassou :

- Médecine Traditionnelle de L'Inde)

(82)

" Marie et Aaron parlèrent contre Moïse au sujet de la femme
" Ethiopienne qu'il avait prise ... Ils dirent : Est-ce seulement par
" Moïse que l'Eternel parle ? N'est-ce pas aussi par nous qu'il par-
" le ? Et l'Eternel l'entendit ...

" Soudain, l'Eternel dit à Moïse, à Aaron et à Marie : Allez,
" vous trois, à la Tente d'Assignation. Et ils y allèrent tous les trois
" L'Eternel descendit dans la colonne de nuée, et il se tint à l'entrée
" de la tente. Il appela Aaron et Marie qui s'avancèrent tous les deux
" et il dit : Ecoutez bien mes paroles Pourquoi donc n'avez-vous
" pas craint de parler contre mon serviteur, contre Moïse ?

" La colère de l'Eternel s'enflamma contre eux. Et il s'en alla..
" Et voici, Marie était frappée d'une lèpre blanche, blanche comme la
" neige ... Alors, Aaron dit à Moïse : De grâce, mon Seigneur, ne
" nous fait pas porter la peine du péché que nous avons commis en in-
" sensés ...

- I -

LE CONCEPT LEPREUX

La lèpre semble, à priori, avoir tourmenté l'humanité dès la plus haute antiquité. A priori, car il semble aussi qu'on l'ait confondue de tous temps également avec de nombreuses affections cutanées possédant comme trait commun l'aspect repoussant et la contagiosité. Et c'est cette confusion, perpétuée à travers les civilisations jusqu'à nos jours, qui est responsable de l'ostracisme dans lequel on tient encore au XXème siècle les malheureux malades atteints de lèpre véritable - ceci en dépit des efforts considérables que font les léprologues modernes pour établir dans l'opinion public le vrai visage de la lèpre, qu'ils connaissent bien maintenant.

Malheureusement, cette terreur populaire quasi superstitieuse attachée au mot lèpre est enracinée très profond dans la tradition : elle est issue de croyances séculaires répandues à travers tout l'ancien monde. Trop souvent, en effet, ce mot : " lèpre " évoque aussitôt une maladie terrible dont l'histoire est toute tracée depuis l'antiquité par des récits bibliques, des légendes orientales, et enfin, par une épidémie si terrible au Moyen-Age que son souvenir marque encore l'Europe.

Or, précisément, rien n'apparaît plus faux, historiquement et médicalement, que ce point de vue si largement répandu : tout au contraire, le long passé de la Bacillose Hansenienne est un vaste quiproquo autour du nom qui la désigne communément. Et cette confusion apparaît dès la plus haute antiquité!

EN INDE :

C'est donc dans cette péninsule qu'il faut d'abord la chercher puisque c'est l'Inde qui posséderait "la science la plus ancienne parmi les peuples antiques" (39). Voici qui peut surprendre puisque les écrits médicaux védiques, surtout ceux du Yajur Véda(*) sont assez récents, postérieurs en tout cas au Lévitique (vers 1400 av. J.C.) et à certains ouvrages chinois (1 000 - 600 av. J.C.). Mais ces transcriptions écrites des Védas n'ont fait que fixer des notions bien antérieures, transmises oralement jusqu'alors, depuis une époque qui pourrait s'être étendue de 6 000 à 1 500 avant notre ère (28) (29) (42) (53) (86) (89) (108) (109).

Fort ancienne donc, et remarquablement structurée (42), (108), (109), la médecine hindoue sut reconnaître la lèpre vraie et la soigner suivant des conceptions étonnamment modernes, comme nous verrons. Malheureusement, elle a souvent aussi désigné par le mot " Kushta " tout un ensemble de maladies cutanées réunies dans un même lot par quelques traits communs. Comme la plus marquante était justement l'infection Hansenienne, (154 - c), (292 - b), le nom de cette dernière servit naturellement à désigner toutes les autres. Peut-être cet abus de langage qui prenait la partie pour le tout fut-il trop couramment employé et amena-t-il peu à peu la confusion ? Cette explication, en tout cas, ferait comprendre pourquoi la méprise a pu naître et s'imposer alors que l'on connaissait auparavant la lèpre vraie et qu'on savait la soigner, comme nous verrons par la suite.

De toute façon, JOLLY (150), qui analyse le terme " KUSHTA ", va jusqu'à le croire synonyme du vocable chinois " Lai ", car cette " Kushta " ne comportait pas moins de 18 formes cliniques, 11 mineures et 7 majeures(**). On y retrouve le psoriasis, le prurigo et l'eczéma. De plus, une autre lèpre appelée " Kilasa " et qui faisait blanchir le poil n'aurait été qu'une variété de Leucodermie.

Dans ces conditions, comment les populations indiennes, mystiques et superstitieuses, n'auraient-elles pas considéré ce

*) ou Yajul - Veda.

* *) La Médecine Hindoue Traditionnelle distinguait également dans ces dix huit variétés quatre grandes formes morphologiques (lèpre Blanche, Rouge, Noire et Grand Mal) auxquelles s'ajoutèrent quatorze formes symptomatiques (Anesthésique, du Cuir chevelu, Déformante, Douloureuse, Dyspeptique, Indolore, Lunulée, Polymorphe, Purulente, Régionale, Sanieuse, Syphilitique, Tigrée et Tuberculeuse (82).

mélange de dermatoses voyantes comme la manifestation même du péché ? La lèpre liée à la faute, appelant le châtiment et la purification, voici déjà en Inde le " Concept Lépreux " que COCHRANE (a) a trouvé en Palestine et contre lequel il s'élève si justement. Le concept lépreux ne concerne donc pas une maladie déterminée mais un ensemble mystique de dermatoses, rassemblées en un " Syndrome Religieux " (120).

EN CHINE :

Ce concept, né de la méprise, nous le retrouvons dans les textes que la vieille médecine chinoise, pourtant si habile, nous a légués avec profusion. Les travaux de MAXWELL en 1928 (157), de WONG (129), de WONG et WU en 1932 (174-a) et 1936 (174-b), les ont mis à notre portée.

Le Kan Ying Schen Sien Chuan, par exemple, décrit au IIIème siècle une " lèpre " qui comporte des plaies, une alopécie, la déformation du nez, et que l'on guérit avec un mélange de Gleditschia Senensis et de Rem Officinale. Or, ce mélange est demeuré presque jusqu'à nos jours, en Chine justement, le traitement traditionnel des Lupi (117).

Dans le Shang Han Lun, la " lèpre " couvre le corps d'ulcères qui exhalent une odeur repoussante. Pour le Hsie Shih An (début du XVIème s.), c'est une maladie de la débauche dont la localisation serait surtout viscérale, touchant foie, reins, poumons et coeur. WONG (129), qui étudie la lèpre en Chine sur une période de 2 700 ans, rapporte qu'il existe au moins 15 mots chinois traduits par " lèpre ". Mais il établit solidement que seuls les substantifs " Li " " Lieh " et " Wu Chi " désignent l'infection causée par le bacille de Hansen. D'autres noms, comme " Lai " signifiaient en réalité " Psoriasis, Impétigo, Eczéma, Gale, etc... " En outre, on appelle " Ta' Fang " dans le Lei Fung (4ème siècle av. J.C.) et le Tung I Pao Chien, une maladie cliniquement marquée par une alopécie, l'effondrement du nez, le boursoufflement des jointures, et l'apparition de plaies torpides sur tout le corps. Sa propagation se fait par les toilettes publiques, le couchage et les vêtements, ou par contact direct. Pour Liu Chun, auteur du Yu Chi Wei I, elle serait aussi due aux excès sexuels. Il est vrai que l'anesthésie se trouve aussi parfois mentionnée dans cette étrange lèpre ; mais le Ch'ien Chin I Fang, en résumant les diverses sortes de " Ta Fang " connues au VIIème siècle, les classe en 5 groupes de formes cliniques. Celles-ci offrent une diversité hétéroclite significative, certaines se montrant incurables, d'autres guérissant avec une rapide facilité. L'on peut déjà noter au passage la ressemblance frappante de toute cette clinique avec celle que la Bible rapporte tout au long de son récit .

Et l'on ne peut résister à faire le rapprochement quand on retrouve dans les textes chinois cette même notion du péché, de la punition et de l'expiation, que l'Ancien Testament attache indissolublement à la " Lèpre ", lui aussi. Le concept lépreux est plus fort même en Chine qu'en Inde et qu'en Palestine puisque le Yang I Ta Tsuan, à la fin du XVIIIème s., résumait ainsi des notions millénaires (117) :

" Si la maladie survient entre 30 et 50 ans, elle est due aux excès sexuels qui affaiblissent le corps ... Si elle survient à l'adolescence, elle est due à la négligence des parents ... Si elle survient enfin dans les six premières années de la vie, elle est congénitale, et c'est la faute entière des parents qui retombe sur l'enfant ". (117).

AU JAPON :

Cette attitude se retrouve, avec plus de force encore, s'il est possible, au Japon (WEITH, 1947) (128). Dans cet archipel, le Shintoïsme primitif n'avait qu'un seul mot, " Tsumi " pour désigner à la fois la lèpre et le péché. Le délinquant qui avait commis un meurtre, un inceste, un acte de sodomie, bref, une faute morale, pouvait se purifier rituellement après un temps de quarantaine. Mais s'il était atteint de " Lèpre ", rien ne devait le blanchir tant qu'il portait sur lui la preuve visible de ses fautes. Il demeurerait donc chargé d'un tabou qui l'excluait de la société, lui et son clan, jusqu'à sa guérison, quand celle-ci survenait. Cette attitude ne semble pas originale. Elle fut très certainement dictée par les influences chinoises et hindoues (22) qui s'exerçaient déjà à l'orée de la civilisation japonaise sur les Iles Nippones, par l'intermédiaire de la Corée avec une incontestable suprématie que les arts, d'ailleurs, révèlent surabondamment. (22), (23), (51), (124).

EN ASIE INDOCHINOISE :

Les régions situées au sud de l'Himalaya ou perchées sur ce massif furent naturellement soumises à la forte influence de l'Inde et de la Chine. Ce fut en particulier le cas pour l'Indochine, la Birmanie (49), (123), la Corée (51), (58), (65), (128), le Népal et le Thibet (6), (29), (44), (52), (104). C'est pourquoi, par un processus logique, ces régions, à leur tour, résumèrent dans la lèpre cette notion d'affection cutanée repoussante qui trahit la culpabilité (40), (157).

Mais comment voyait-on les choses de l'autre côté de l'Inde, au Moyen-Orient ?

AU MOYEN-ORIENT :

Les régions du Nord, retranchées derrière l'Himalaya, n'étaient accessibles à l'Inde que par la route de la Soie à travers l'Hindou-Kouch (11), (51), peut-être par le Tonkin et les trouées du Laos(*), par voie d'eau, ou seulement au prix d'un voyage périlleux à travers les montagnes. Pourtant, nous avons vu que des communications fructueuses s'étaient établies, et qu'elles ne cessèrent jamais de se développer (54), (71), (100), (101).

Au contraire, l'Iran, la Mésopotamie, le Mitanni et même la Bactriane, furent reliés à la plaine Indo-Gangétique par des routes assez nombreuses qui ne présentaient pas de trop grandes difficultés et qui, pour cela, s'animèrent très tôt (2). Aussi des échanges et des migrations se seraient-ils établis entre ces territoires dès le 3ème millénaire avant J.C. . Malgré tout ce qu'on en a pu dire, ils furent intenses (1) (63) (80) et d'une importance capitale pour les peuples d'Asie Mineure (39), (52), (103). Ils ont d'ailleurs laissé des indices qui sont fort anciens puisqu'on en retrouve dans les ruines de Mohanjo-Daro (18) (19) (83) (84) (85), d'Harappa (4) (83) dans la langue et la mythologie du royaume de Mitanni (16)(67) et lors de la poussée des Indo-Iraniens (34, p. 7 et 8).

Semé de villes puissantes, alliées ou concurrentes, qui furent autant de foyers de civilisation ; traversé en tous sens par des populations nomades qui furent, par leurs transumances, des colporteurs d'idées ; théâtre d'invasions enfin, le Croissant Fertile ferma dès l'antiquité, un extraordinaire creuset où se déversèrent toutes les cultures de l'Asie (27) (35) (112) (130).

De plus, sa façade sur la Méditerranée et le voisinage de l'Egypte devaient lui donner au fil des siècles un rôle capital d'échange entre l'Est (l'Inde et la Chine) et l'Ouest (c'est-à-dire l'Europe et l'Afrique) (3) (102).

En conséquence, l'on ne peut s'étonner de trouver dans cette mosaïque de peuples qui s'affairaient avant l'ère chrétienne, depuis 4000 ans en Asie Mineure, toute une foule de mots couramment

*) Pendant 150 ans en effet, et jusqu'au début de l'ère chrétienne, la Chine maintint sous sa domination la population Annamite établie sur une région d'Indochine allant du Tonkin au Nord de Hué (50, p. 81).

employés alors pour désigner la lèpre. ZAMBACO (131), puis OP-PENHEIM (99) n'en ont pas dénombrés moins de 13, élamites, akkadiens, assyriens, summériens. Certains, comme " Saharsubbu " ou " Isurbaa ", signifiaient seulement : " couverts de croûtes, de poussière ". Mais d'autres, comme " Eqpu ", désignaient une horrible maladie. Tous ces mots cependant étaient odieux à prononcer (99). Tous possédaient en commun de ne pas désigner expressément la lèpre mais un ensemble de dermatoses et de dermatites, squameuses, laides et répréhensibles, qui appelaient la quarantaine du coupable malade et sa purification.

Voici donc retrouvé, ici comme en Inde, le concept lépreux. Mais on le voit renforcé par le fait que toutes les maladies quelles qu'elles fussent, étaient considérées comme le châtimement divin d'une faute, la lèpre étant évidemment la pire punition (38) (105) (120). La force de cette croyance nous est révélée par le poème babylonien du " Juste Souffrant " qui préfigure le livre de Job (34, p. 140). Il raconte la révolte d'un malheureux qui ne comprend pas les calamités dont il se plaint puisqu'il est innocent, et qui crie justice au Dieu Mardouk, justice qui lui sera d'ailleurs rendue.

DANS LE PEUPLE D'ISRAEL :

Vers 2 000 avant J.C., les Hébreux sortirent d'Ur pour traverser tout le Croissant Fertile en un long périple de 250 ans (7) (8) (9) (37) (48) (72) (96) (111) (32) (36).

Quoi de surprenant à ce qu'ils eussent devant la lèpre la même attitude que leurs contemporains ? Il est peu probable qu'ils soient à l'origine du concept lépreux et qu'ils l'aient transmis avec la lèpre aux Egyptiens lors de leur émigration vers le Nil, comme le prétend ZAMBACO (131) : bien avant cette date, les Egyptiens guerroyaient et commerçaient dans le Croissant Fertile (34). Il est aussi incertain qu'à l'inverse les Hébreux aient appris toute la médecine chez les Egyptiens. Quoiqu'il en soit, durant l'exode qui ramenait les Hébreux d'Egypte, Moïse composa le Lévitique. Il rassembla et codifia dans ce livre toutes ses notions éparses de médecine, d'hygiène et de religion. Il consacra un chapitre spécial aux manifestations cutanées morbides. Et, surtout, il groupa ces dernières sous une appellation unique : le Substantif " Tsara ' Ath "(*) ou " Zara ' ath "(*) . Celui-ci, de la sorte, se trouva traduire à lui seul tous les noms qui

*) תִּצְרָה Il se prononçait probablement " Tsàra'krh'ath " ou " Tsàh-rah'-gath " (41 bis), autant qu'on puisse en juger et le transcrire dans notre alphabet.

servaient en Moyen-Orient à désigner les affections squameuses tachées et même ulcéreuses, bref, tout ce qui rentrait de dermatoses, peut-être même de maladies éruptives, dans le " Syndrome Religieux ".

Cette pluralité apparaît éloquentement à la lecture du Lévitique qui renferme la description officielle et liturgique de la Zara' ath (7) (8) (9). Des Zara' ath plutôt, car ce livre énonce trois lèpres : celle qui frappe l'homme, celle qui ronge le vêtement, celle qui carie les maisons. Toutes trois sont à égalité, comme manifestation du péché, susceptibles de traitement, de mise en quarantaine et de guérison éventuelle.

L'élément symptomatique de la Zara' ath ? C'est la tache blanche-rosée, dépressive, miroitante, extensive, sur laquelle le poil blanchit (Lévitique XIII - 2 à 7). Cependant si la " tache " blanchit le corps entier, il ne s'agit pas de lèpre, le malade reste pur. Mais s'il apparaît sur ce patient un ulcère quelconque, alors c'est une lèpre (Lévitique XIII - 9 à 14) " car l'ulcère (la chair vive) est chose impure, c'est de la lèpre. Si toutefois l'ulcère (la chair vive) redevient blanc (blanche), l'homme ira trouver le prêtre, celui-ci l'examinera, et s'il constate que le mal a viré au blanc il déclarera pur le malade "(Lévitique XIII - 14 à 17). Ici, la Bible de Jérusalem (8) ajoute en marge un commentaire qui remarque : " Il ne s'agit plus ici de distinguer une vraie d'une fausse lèpre, mais une lèpre contagieuse d'une lèpre qui ne l'est pas. (!). Le Lévitique semble ne considérer comme contagieux que l'ulcère ".

La tache blanche dépressive que nous avons vue tout-à-l'heure, désignée comme maître-symptôme de la Zara' ath, cette tache blanche peut surgir partout : on la voit survenir à la suite d'une brûlure : " S'il (le prêtre) constate un blanchissement du poil , ou un affaissement visible de la tache dans la peau, c'est la lèpre qui prolifère dans la brûlure. Le prêtre déclarera l'homme impur" (Lévitique XIII - 25). S'il n'y a ni dépression ni blanchiment du poil et que la tache ne s'étende point mais se ternisse, ce n'est qu'une tumeur due à la brûlure. Le prêtre déclarera l'homme pur. Ce n'est que la cicatrice de sa brûlure (Lévitique XIII-28). La tache peut survenir au cuir chevelu. Alors " c'est la teigne, c'est-à-dire la lèpre de la tête ou du menton " (Lévitique XIII-30). Ce dernier trait montre assez que "Tsara'ath" est un terme générique qui ne saurait se restreindre à la seule infection Hansénienne. Terme générique qui, rappelons-le, dépasse même le cadre humain puisqu'on l'étend aux moisissures des murs et des tissus sous le nom de lèpre des vêtements (Lévitique XIII -47 à 59) et des maisons (idem XIII - 33 à 56).

Quelles étaient alors ces dermatoses impures ? Les taches blanches dépressives rappelleraient à GRAMBERG (48 bis) la lèpre Tuberculoïde, où le centre des léprides semble être déprimé par le boursoufflement du bourrelet périphérique. Seulement, le blanchissement du poil gêne fort cet auteur. Pour MÜNCH (95), ce

serait le Vitiligo. Mais l'on voit bien rarement le Vitiligo couvrir la totalité du corps... Bref, ces taches blanches ont soulevé pour leur diagnostic de nombreuses hypothèses (47) (31).

Et pourtant, rappelons-le dès maintenant au passage car l'on s'est beaucoup penché sur ce symptôme - le Lévitique fait de la dépigmentation neigieuse un caractère facultatif : Seuls comptent pour lui la dyschromie et l'ulcération.

Qu'apporte l'examen des trois ou quatre cas célèbres de Zara' ath que l'Ancien Testament nous offre pour illustrer cette clinique déroutante ?

Au Livre des Nombres, Marie et Aaron furent convoqués dans la tente d'assignation parce qu'ils murmuraient contre l'autorité de Moïse ; et Marie fut frappée d'une " lèpre " blanche comme la neige " (Nombre XII - 1 à 16).

Le Livre des Rois nous raconte comment Naaman guérit soudain de sa lèpre après sept ablutions dans le Jourdain que lui prescrivit le prophète Elisée (II Rois - V).

GRAMBERG (48 bis) rappelle que la gale peut offrir aux cliniciens modernes des métarmophoses semblables. Il propose ce diagnostic pour la maladie de Naaman. MUIR et ROGERS (94) pensaient aussi à la gale, curable par les eaux sulfureuses du Jourdain.

Seulement, le serviteur cupide d'Elisée tenta de souder Naaman guéri. Alors son maître le châtia et lui dit : " la lèpre de Naaman s'attachera à toi et à ta postérité pour toujours, et le serviteur sortit de sa présence avec une lèpre comme la neige " (II Rois - V - 27).

L'histoire d'Ozias nous est relatée dans les Rois (Livre II, XV, 1 à 5) et les Chroniques (Livre II - XXVI - 16 à 22). Le Roi Ozias était dans le temple, en train d'offrir de façon illégale des parfums à l'Eternel, au milieu des remontrances que lui faisaient les sacrificateurs. Il se mit en colère " et comme il s'irritait contre les sacrificateurs, la lèpre éclata sur son front " (XXVI - 19). GRAMBERG (48 bis) rappelle que la lèpre tuberculoïde a volontiers un siège frontal. Il lui arrive alors de débiter par une tache à peine perceptible qui peut virer rapidement au rose vif sous l'empire de l'émotion ou de l'excitation, et devenir soudain évidente.

Comme Ozias demeura lépreux jusqu'au jour de sa mort, il est possible que ç'ait été là un vrai cas de bacillose Hansenienne.

En tout cas, une lèpre tuberculoïde survenant dans ces conditions répondrait vraiment aux caractéristiques de la Zara' ath, telles que les décrivait le Lévitique : Tache localisée, dischromique, éventuellement rougeâtre (Lévitique XIII - 19 : 24 à 43), pouvant se déprimer en son centre, et induite par la faute.

Il faut remarquer que cette dernière narration demeure muette sur la blancheur de neige alors que la Bible la mentionne si soigneusement chez Naaman et Marie femme d'Aaron. Elle demeure muette dans les deux récits, celui des Chroniques et celui des Rois. C'est pourquoi, malgré l'opinion de GRAMBERG (48 bis), il est permis de douter qu'Ozias ait présenté ce symptôme.

L'incertitude demeure donc, pour tous les léprologues. Ni l'étude de l'Exégèse talmudique (106), ni celle des récits analytiques écrits par des auteurs hébreux anciens comme FLAVIUS Josèphe (42 bis) ne permettent de la lever. Aussi, les avis des léprologues restent si partagés que KLINGMULLER (66) a pu répartir ces auteurs en 3 groupes, selon leur opinion sur le mot Zara' ath : BECKER et OBERMAYER (4 bis) ; DANIELSEN et BOECK (33), SITANALA (114) et KETTING (64) forment le premier groupe. Ils pensent que la Zara' ath est bien la lèpre actuelle, aussi vieille que les annales bibliques. Les symptômes auraient été maladroitement décrits par Moïse qui n'était pas médecin, voilà tout.

Le deuxième groupe pense que la Tsara' ath rassemblerait des maladies diverses y compris la lèpre. C'est l'opinion de MUIR (93), MUIR et ROGERS (94), d'HERMANS et TEN BROECKERT (55), de CHAUSSINAND (21) et de SKINSNES (115).

Le troisième groupe écarte totalement la lèpre de la Tsara' ath qui est un terme collectif pris pour désigner d'autres maladies (113). Ceci parce que, d'une part, l'on ne retrouve pas décrits les symptômes majeurs de la lèpre (anesthésie, déformation) mais seulement les signes mineurs et que la guérison peut être rapide (60) (122) ; parce que, d'autre part, l'éthymologie de Zara' ath dérive de l'adjectif " frappé, atteint " (46) (Nous avons vu que Münch (95) voyait le Vitiligo dans la Zara' ath).

Pareilles divergences d'affirmation, chez des auteurs aussi avertis, ne laissent pas d'embarrasser et d'étonner. Peut-être faudrait-il se demander si nous n'étudions pas avec une optique occidentale trop moderne, trop précise, et trop froide, ces textes orientaux anciens dont la rigueur scientifique s'imprégnait toujours de poésie et d'idéologie passionnée. Dans ces contrées poussiéreuses et colorées où la neige était rare, l'expression " blancheur de neige " avait-elle la même valeur que pour nous qui en sommes entourés ?

De fait, nous l'avons vu à plusieurs reprises, le Lévitique ne peut toujours décider au premier regard entre la blancheur d'une lèpre et celle d'une cicatrice banale. Or, la cicatrice fraîche

d'une peau brune, qui tranche sur les téguments bronzés voisins, peut paraître très blanche. En valeur absolue, elle n'est que blanchâtre. L'élément cutané majeur de la Tsara' ath pourrait donc être finalement : déprimé, rosé, pâle ou blanchâtre, souvent érosif et miroitant.

N'importe quelle surinfection cutanée, de la syphilis à l'eczéma (43) (88) (91) (92), peut répondre à cette description : par exemple, on voit encore aujourd'hui beaucoup de surinfections à staphylocoques très contagieuses, pour ne considérer que celles-ci, qui couvrent en pays chauds les plaies d'un enduit purulent soit verdâtre, soit d'un blanc nacré luisant.

Quant au poil, dont l'aspect gêne si fort GRAMBERG, rien n'est plus variable que son devenir puisqu'il a la permission, en fin de compte, de rester noir, de virer au blanc, au jaunâtre, de s'étioler, ou de disparaître. Si l'on admet que les manifestations cutanées n'étaient pas à la lettre " blanc de neige " mais seulement blanchâtres, plusieurs maladies actuellement reconnues sont susceptibles d'avoir couvert le corps des Hébreux de lèpre blanche : les gales, l'ichtyose, les pyodermes, certaines pachydermies, le vitiligo même, qui peut s'étendre à presque tout le corps ... (91) (92).

Finalement au terme de cette brève revue, il semble qu'on puisse voir dans la Tzara ' ath un assez vaste groupement de dermatoses diverses, appartenant à deux types : tantôt localisées, elles pouvaient alors se surinfecter, tantôt généralisées, elles devaient être plus ou moins squameuses, du genre ichtyose, ou plus rarement dischroniques vraies.

En ce qui concerne plus particulièrement la lèpre, il faut noter que les formes tuberculoïde et intermédiaire présentaient assez de caractères physiques pour faire partie de la Zara ' ath. Il n'en va pas de même pour la variété lépromateuse pure, non ulcérée : ses nodules ne pouvaient être considérés comme des taches dépressives mais comme des tumeurs, qui étaient formellement exclues de la Zara ' ath par le Lévitique.

Ainsi, très probablement, la lèpre lépromateuse ne provoquait seulement l'éviction de la communauté qu'en parvenant au stade de l'ulcération. Étant donné ce qu'on sait maintenant de la contagiosité de cette forme à son début, la remarque nous paraît assez importante pour mériter d'être mise en relief (*).

*) Voici qui expliquerait en effet la discordance des résultats obtenus par ces mesures d'isolement qui restèrent sans effet durant des siècles, et par celles que réclama HANSEN et qui furent appliquées avec un succès rapide dans toute la Scandinavie, trois mille ans plus tard : ces dernières portaient cette fois sur toutes les formes de la Lèpre (260, p. 346) (343, p. 293).

En 312 avant J.C., la bataille de Gaza (37, p. 48) provoqua la déportation vers Alexandrie d'un grand nombre de Juifs dont l'hellénisation devint inévitable. Aussi, sous Ptolémée Philadelphie, en l'an 200 avant J.C., 72 docteurs de la loi élaborèrent-ils la Bible Septuaginte qui fut la première traduction en grec de la Bible hébraïque. Ils rendirent le mot " Tsara ' ath " par " $\lambda \epsilon \pi \rho \alpha$ ".

Il en fut de même ensuite pour la traduction du Nouveau Testament qui est à peine plus explicite que l'Ancien sur la Lèpre (*) On y retrouve les caractéristiques de la Zara ' ath subordonnée à la faute. Ainsi, GRAMBERG et STICKER (48) (120) rapportent justement que, nulle part dans les Evangiles, on ne guérit la lèpre, mais qu'on la " purifie " seulement. Une exception néanmoins : Dans Luc où le Christ guérit des lépreux (**) et sépare pour la première fois guérison du corps et salut spirituel par la foi.

Au Vème siècle après J.C., la Vulgate, première transcription latine de la Bible, traduisait " $\lambda \epsilon \pi \rho \alpha$ " par " Lepra " (48). Pour des raisons mal connues (61), ce terme engloba également l'affection hansénienne que Celse, Gallien et Arétée avaient pourtant bien individualisée plus de deux siècles auparavant sous le nom d'Eléphanthiasis Graecorum et de Satyriasis (117) (45) (69) (119).

L'on retomba par ce fait dans la confusion traditionnelle, dont le monde gréco-romain avait failli sortir avec ces trois grands cliniciens. C'est ainsi que le concept lépreux également concept religieux, fut repris par la nouvelle tradition chrétienne. Il allait diffuser avec une rapidité et une intensité nouvelle à travers le monde occidental parce qu'il fut accueilli, vénéré et communiqué avec la parole de Dieu par des populations enflammées pour la nouvelle croyance. Populations qui allaient posséder longtemps dans leurs mœurs, et jusqu'après le Moyen-Age, la fougue et la superstition de la barbarie.

La syphilis s'est-elle trouvée parmi les maladies qui formaient la Zara ' ath ? Répondre : " probablement ", ce serait remettre en cause l'origine américaine de cette affection ; ce serait rouvrir un débat trop long pour être traité ici dans le sujet, car ce débat opposait déjà NICOLAS LEONICENE et FRACASTOR, à leurs contradicteurs (110) (74). La discussion dure encore de nos jours. Elle oppose ceux qui restent fidèles à l'origine américaine de la syphilis comme BLOCH (10), SUDHOFF (121), SMITH (118), à ceux qui pensent que cette maladie décima le vieux monde bien avant les expéditions colombiennes. Il faut noter au passage que ces derniers auteurs ont accumulé des arguments qu'on ne peut négliger et qu'il nous faut par conséquent rappeler brièvement. Ils sont de trois ordres : 1°) des stigmates osseux (12) (14)

*) Evangile selon St. MATTHIEU : VIII, 1 - 4

X, 8

XI, 5

St. MARC : I, 40

★★) Evangile selon St. LUC : V, 12 à 16.

(17) (30) (56) (68) (75) (76) (77) (78) (79) (107) (131) .

2°) des descriptions cliniques peignant la syphilis et qui précèdèrent le premier retour en Europe de Christophe Colomb (*) (**) ;

3°) des documents anciens : il est troublant, par exemple, de voir le Chinois HOUANG TI soigner efficacement la " lèpre " par un traitement mercuriel 2600 ans avant J.C. (131, p. 112). Seulement bien des ressemblances existent entre la lèpre et la syphilis, dans leurs manifestations cliniques (20) (43) (57) (74) (87) (88) (131) comme dans leurs séquelles squelettiques (15) (90).

Certes, ces ressemblances rendraient plausible l'existence antique d'une syphilis dans l'ancien monde, car elles feraient comprendre pourquoi, marquée par une longue confusion, cette maladie fut identifiée si tard. Mais ces mêmes ressemblances incitent aussi à la prudence (186) (116).

Pour résumer ce paragraphe sur le concept lépreux, il convient de faire deux remarques :

1°) Les Hébreux ne semblent pas être à l'origine de ce concept, comme il est classique de le penser actuellement. La confusion entre ces diverses maladies groupées sous un même nom, l'idée du péché causal, tout cela existait en Orient avant le Lévitique, dans la tradition orale de l'Inde primitive comme dans les écrits égyptiens et chinois. Surtout, cela existait aussi en Occident avant la Bible Septuaginte, depuis les incursions phéniciennes sur les côtes de l'Europe, la guerre de Troie, l'établissement des routes marchandes reliant Rome au pays des Cères et l'expédition d'Alexandre, enfin (26). Mais par la Bible Septuaginte, à travers la Vulgate qui en tira sa traduction romaine (48 bis) (61), l'image de la lèpre contenue dans la Zarah'ath se diffusa avec force dans toute la chrétienté naissante. Et chaque chrétien fut imprégné de ce concept religieux.

L'on remarque donc que sur ce point précis comme sur tant d'autres, la culture hébraïque évinçait peu à peu les autres influences orientales par le truchement de la dévotion chrétienne.

Voici pourquoi, en fin de compte, les Juifs donnèrent l'impression que tout venait d'eux alors qu'ils transmettaient seulement à l'Europe ce qui leur serait parvenu des Indes bien longtemps auparavant par la Mésopotamie et l'Egypte.

*) - Bernard GORDON en 1303.

**) - Michel SCOT en 1477

(premier retour de Christophe Colomb en Europe : 4 mars 1493).

2°) Comme le proclament tous les léprologues et spécialement COCHRANE (a), il devient urgent d'ôter à la lèpre son caractère mystique et superstitieux qui ne tire son origine que de la méprise et de l'erreur. Il faudrait pour cela débaptiser l'infection causée par le bacille de Hansen en s'interdisant de la désigner par le seul mot de " Lèpre " et trouver au substantif Zara ' ath comme à ses synonymes des traductions reflétant mieux leur caractère imprécis.

Comme on voit, les origines traditionnelles de la lèpre vraie sont remplies d'obscurité. Est-ce-à dire que l'ancienneté de cette maladie est un mythe ou, tout au moins, un fait incertain impossible à prouver ?

Deuxième PARTIE

LA LEPRE VRAIE : BACILLOSE DE HANSEN

" The prevalence of Leprosy in Scandinavia has
 " resulted in several outstanding contributions to
 " Leprosy-research. " Om Spedalskhed " by Da-
 " nielssen and Boeck, published in 1847, was des-
 " cribed by Wirchow as " the beginning of the mo-
 " dern knowledge of Leprosy ".

In 1873, Armauer Hansen discovered the
 " Leprosy bacillus ... Realizing the significance
 " of this in relation of infectiousness of the di-
 " sease, denied by his predecessors Danielssen
 " and Boeck, Hansen was responsible for renewed
 " efforts to procure effective isolation in Norway.
 " It was a tribute to norwegian leprosy-research
 " that in 1909, the second International Leprosy
 " Conference was held in Bergen ".

Peter Richards
 Leprosy in Scandinavia
 (235).

CHAPITRE I

LA LEPRE VRAIE DANS L'ANTIQUITE

" En 1909, deux collègues de Ruffer : Smith et Derry,
 " identifièrent sur une momie, contemporaine de la Bas-
 " se-Epoque, exhumée en Nubie, les symptômes de la
 " Lèpre. Les mains et les pieds de ce cadavre momifié
 " furent reproduits par Dawson dans son livre intitulé :
 " Egyptian Mummies ".

Jürgen Thorwald
 Histoire de la Médecine
 dans l'Antiquité
 (170)

Sans pouvoir affirmer sur des ossements préhistori-
 ques l'origine fossile de l'infection induite par le Mycobacterium
 Leprae, on parvient cependant à démontrer que celle-ci existe depuis
 très longtemps et qu'elle fut connue des plus vieilles civilisations.
 Pour celà, les chercheurs disposent de trois méthodes d'étude. Leurs
 résultats nous guident tout au long des siècles, comme autant de fils
 d'Ariane, à travers le dédale des confusions et des obscurités que
 nous venons d'exposer. Quelles sont ces méthodes ?

D'abord, l'exploration des bas reliefs et des peintu-
 res monumentales, des statuettes et des poteries anthropomorphes.
 Ensuite, la lecture des récits indigènes gravés ou écrits. Enfin, l'a-
 nalyse des vestiges humains qui sont de deux ordres :

Il peut s'agir d'ossements ayant résisté au temps,
 des crânes principalement, où la lèpre a pu imprimer ses stigmates:
 atrophie, élargissement de l'orifice nasal, érosion des alvéoles den-
 taires (15) (144) (159) (162) (163) (164) (165). Ces lésions

cependant, n'étant pas toujours spécifiques (149) (166), et ne valant que dans un contexte.

Il peut s'agir surtout de momies égyptiennes ou péruviennes, dont l'examen ne laisse pas de doute, après autopsie, observation clinique (95) (167), radiographique (160) et, peut-être même bientôt, après tentatives histologiques (171) (qui se sont déjà révélées satisfaisantes dans la tuberculose (146)).

C'est, par conséquent, sur des bases relativement solides qu'on a pu établir l'histoire de la lèpre vraie jusqu'aux grandes découvertes médicales du XIX^{ème} siècle. Donc, cette histoire apparaît assez claire toutes les fois que l'on retrouve de ces vestiges parlants, et qu'on peut la dégager du " Concept lépreux ".

Aussi bien, dans les pages qui suivent, nous ne chercherons qu'à l'esquisser brièvement dans ses grandes lignes, en insistant seulement un peu sur ses lacunes, pour ne point sembler reprendre les nombreux travaux antérieurs dont elle a fait l'objet, mais simplement les résumer.

Seulement, en toute logique, notre récit ne peut se poursuivre maintenant qu'en basant sa chronologie sur l'âge des vestiges retrouvés, et non plus sur l'antiquité des traditions. Aussi n'est-ce point par l'Inde que nous commencerons cette fois-ci mais par l'Egypte, car c'est elle qui nous a conservé jusqu'à présent les plus vieilles reliques.

EN EGYPTE :

Fort probablement, la vallée du Nil n'a pas été, comme le prétendit LORRY (153) bien après LUCRECE (155) (.), le berceau originel de la Bacillose Hansénienne. Mais il est certain, en tout cas, qu'elle nous a transmis des témoignages fort anciens de cette maladie : le Papyrus d'EBERS (1300 à 1000 avant J.C.) (141) (142) (143) fixant des notions médicales très antérieures, décrirait cette maladie dans ses formes tuberculoïdes et lépromateuses sous le nom de " tumeurs de Chons et mutilations de Chons " (148) (119).

Toutefois, il faut noter que ces descriptions sont regardées comme douteuses par COCHRANE (137) et WISEMAN (173).

*) " Est elephas morbus qui propter flumina Nili

" gignitur Aegypto in media, neque praeterea usquam ".

Mais YEOLI (175) produisait en 1955 un vase anthropomorphe datant de la captivité des Hébreux en Egypte et qui montre toutes les caractéristiques du faciès léonin. ZAMBACO (131) déclare avoir constaté des stigmates lépreux sur la momie de Thomsès II, stigmates retrouvés sur d'autres momies, sous forme de mutilations et d'atrophies photographiées et publiées par DAWSON (139) puis JÜRGEN THORWALD (170). Il semble donc bien que l'Egypte ait véritablement souffert, depuis des temps très anciens, de cette lèpre que LUCRECE(155) mentionnait dans le pays au premier siècle avant notre ère (173).

Le vase anthropomorphe que produit YEOLI fut découvert dans le temple d'Aménophis III. Mais il s'agissait d'un récipient cananéen (175). Cette découverte accrédita les auteurs qui croyaient comme ZAMBACO (131) à l'importation de la lèpre en Egypte par les Hébreux.

Que dire de ces derniers ?

Qu'il est bien difficile d'établir vraiment s'ils eurent à subir le bacille de Hansen bien que divers travaux récents permettent de le soupçonner (135) (136) : En effet, leurs livres sacrés sont pratiquement nos seuls repères, et nous avons vu dans quel embarras nous laissait la Bible.

Les évangiles synoptiques nous rapportent bien que Jésus guérit une " main sèche " (*) : Mais s'agissait-il d'une tare congénitale ? de myopathie ? de gangrène sèche ou de lèpre vraie ?

EN MESOPOTAMIE :

L'on se pose des questions analogues pour la Mésopotamie dont les habitants ne momifiaient pas et dont le sol humide décomposait jusqu'aux os mêmes (170 , p. 132). Tout ce qu'on peut en dire est que SUDHOF aurait découvert, au terme d'études approfondies, que " Sibtu " désignait l'épilepsie et, " Bennu ", la lèpre (169). Il est pourtant bien probable que le Croissant Fertile a, dès longtemps souffert de la bacillose Hansénienne qui l'atteint communément aujourd'hui, puisqu'il se trouvait placé entre l'Egypte qui connaissait la lèpre et l'Orient, qui nous en offre, lui aussi, des vestiges fort anciens.

*) Evangile selon St MATTHIEU : XII , 9 à 14
 " " St MARC : III , 1 à 16
 " " St LUC : 6 à 11.

EN INDE :

L'Inde, elle, ne nous laisse pas de momies, mais des écrits que l'on place sur un espace de temps qui va approximativement de 1500 à 500 ans avant notre ère. Nous savons que ces textes résumaient à leur époque une longue période de traditions préhistoriques. Or, l'Arthawa-Veda et le Mânava-Dharma-Câstra chantent les symptômes de la lèpre vraie (170 p. 194) et recommandent des mesures bien caractérisées de la prophylaxie anti-lépreuses (154 a, b, c).

Le Suçruta-Samhita, 600 ans avant J.C., reconnaissait la lèpre sous les noms de "Vat Rakta, Vat Shomita et Kushta"(*) et la soignait par application d'huile de chaulmoogra (53) (134) (139) (150) (154 a, b, c) (156) (161) (172).

Le secret de cette médication se perpétua avec la maladie dans la péninsule indienne puisque le chirurgien anglais MOUAT le diffusa, comme on sait, en Europe, en 1854.

EN CHINE :

Les travaux de WONG et WU (174) et de SKINSNES (115) (117) (168) nous apprennent que la lèpre véritable, ce fléau des chins modernes, (152) (157) était déjà connue des vieux écrits mandarins.

Plusieurs d'entre eux nous décrivent de façon nette la maladie sous le nom de " Wü-Chi ", " Li ", ou " Lieh-Fang " : ainsi les " Chroniques de la Dynastie des Chou " (1122 - 256 avant J.C.) contiennent une description de l'infection hansénienne (★★) (40).

En 190 avant J.C., dans le livre des " Remèdes Secrets Complets ", Hua T'Ō fait de la lèpre une observation clinique remarquable où l'on retrouve l'anesthésie cutanée, une description des léprides, la raucité de la voix, les complications oculaires enfin (168). A cette maladie l'on reconnut trois causes, clairement exposées par la suite dans le " Yü Ts'uan I Tsung Chin Chien " (★★★) :

D'abord la surpopulation et la promiscuité. Ensuite le contagement direct couplé à l'insalubrité et à la malpropreté. Enfin, les

*) Ce dernier terme, plus général, était surtout synonyme de " dermatose " mais désignait aussi la lèpre vraie comme nous avons vu.

★★) Annales des " Etats Belligérants " - partie appelée "Li-Ki", chapitre du "Yu Ling"

★★)Compilation des Connaissances Médicales Antérieures Chinoises entreprises au XVIIIème siècle sous l'empereur Chien-Lung.

écarts d'hygiène qui affaiblissent la résistance de l'organisme (comme un refroidissement, par exemple). Ces conclusions épidémiologiques ne sont-elles pas, à quelques détails près, d'une étonnante actualité ?

AU CAMBODGE et AU JAPON :

Si le Cambodge a pu laisser des stigmates de la lèpre sur les visages accrochés aux ruines de ses temples (*) (145), le Japon, lui, nous abandonne dans l'incertitude. Jusqu'à présent, en effet, il semble que ni son architecture, ni ses écrits, ne permettent de savoir de façon certaine si le Bacille de Hansen a sévi dans l'archipel avant le XVIIIème siècle, c'est-à-dire avant l'arrivée des Européens (22).

Des évènements nombreux paraissent avoir acheminé le Bacille de Hansen depuis l'Asie et l'Afrique jusqu'à l'Europe qui eût ainsi maintes occasions de se contaminer : nous avons vu, dans l'Antiquité, le rôle du trafic marchand (11), des expéditions militaires entreprises par les " Peuples de la Mer ", les Phéniciens, les Mèdes, Alexandre et Pompée (45) (103 bis) (343). Au Moyen-Age survinrent les invasions Arabes, les Croisades, puis les grandes navigations de la marine en bois qui se poursuivirent jusqu'au XIXème siècle. Aujourd'hui, c'est les guerres continentales, les immigrations et les rapatriements en Métropole qui véhiculent l'agent morbide. Aussi bien, tandis qu'elle présente en Afrasie une endémicité permanente la Bacillose Hansénienne, c'est-à-dire la lèpre vraie, apparaît depuis longtemps, toute différente en Europe. Sur ce continent, elle reste une maladie exotique, sporadiquement importée, qui prend, aujourd'hui plus que jamais, sa place dans la pathologie des transplantés. Ce dernier aspect est actuellement mis en évidence, mais il semble avoir été reconnu jadis par les médecins occidentaux de l'antiquité.

EN OCCIDENT :

Il est certain, en effet, que le Monde GRECO-ROMAIN connut la lèpre authentique comme rançon de son expansion victorieuse (**).

*) " Au ... musée du Trocadéro se trouve la statue du Roi Piméan-Acas, en granit, qui régna à Agkor (sic) en 1057. Le corps est couvert de tubercules, de lépromes probablement, et sa main gauche est en griffe. On l'appelait le roi lépreux. " ZAMBACO (131)

**) Expansion qui provoqua non seulement un brassage de populations dû aux mouvements militaires, mais encore cette intensification des échanges commerciaux qui suit toujours les conquêtes. De plus, une découverte maritime capitale allait au temps de Claude intensifier d'autant le trafic entre Rome et l'Extrême Orient : Le marin Hippalus inventait le régime de la Mousson. Ceci permit d'abandonner le cabotage, long et dangereux, suivant des côtes infestées de pirates, pour sillonner plus directement au large la Mer Rouge et l'Océan Indien (11).

Effectivement, Aulus Cornelius CELSIUS donnait au temps d'Auguste la première description clinique européenne de la maladie (69) (117) (119). Celle-ci était rare encore dans la péninsule italique mais elle commençait d'y être individualisée sous le nom d'Elephantiasis Graecorum ". La description est typique, mais succincte. Aussi faudra-t-il attendre 120 ans les observations du Grec ARETEE de CAPPADOCE (61) (117) (120) (132) (133) pour lire une peinture vraiment détaillée de la lèpre authentique (principalement dans sa forme lépromateuse). Cet auteur désigne l'affection de plusieurs manières : il l'appelle " Leo " ou " Leontasis " à cause du masque léonin : ou encore " Satyriasis ", considérant la peau parcheminée et l'appétit sexuel qu'il note chez ses patients : " Elephantiasis " ou " Elephas ", enfin, devant la bouffissure des téguments. Un peu après, au IIème siècle de notre ère, le grand médecin grec GALLIEN (61) reprenait l'étude de la maladie pour en donner une nouvelle analyse rationnelle.

Durant ce temps - celà paraît maintenant établi - les soldats Romains emmenaient avec eux le Bacille de Hansen qui leur était venu d'Orient, lorsqu'ils partaient pour la conquête ou l'occupation pacifique de l'Europe. C'est ainsi qu'ils étendirent les frontières géographiques de la lèpre jusqu'à celles de l'Empire, et au-delà certainement.

Bien sûr, la Gaule fut la première infectée, puis les Iles Britanniques (15) (260). La contamination de la Germanie pose davantage de problèmes, car GALIEN y mentionnait la maladie dès 180 av. J.C. (343). Il est possible que la propagation s'y soit faite d'abord par le sud-est, ensuite lors de la conquête et de l'occupation des Provinces Trans-Rénanes.

La Péninsule Scandinave est demeurée très longtemps atteinte par la lèpre vraie, de l'antiquité au début du XXème siècle. Traditionnellement, les responsables de ce malheur sont les Vikings qui la ramenèrent d'Angleterre aux retours de leurs courses maritimes (260). Mais l'on voit à ce qui précède qu'ils ont fort bien pu la prendre sur les côtes Françaises ou Baltes. L'on voit encore que la Bacilliose de Hansen pouvait pénétrer dans les régions nordiques par toutes les routes terrestres, à partir de la Gaule ou de la Germanie, si bien qu'en fin de compte : " ... la lèpre a pu arriver en Scandinavie par l'Ouest, le Sud, ou l'Est ". (Peter RICHARD (235)).

Voici que 200 ans plus tard survient la traduction de la Vulgate. Elle va perpétuer, nous l'avons vu, dans les mots " Lepra " et " Leprosus ", le concept lépreux et le diffuser dans un christianisme en plein essor.

Mais, ici, deux questions paraissent s'imposer : Comment a-t-on pu retomber dans une pareille confusion alors qu'on possédait sur la maladie des observations précises et connues ? - Pourquoi fallut-il attendre le VIIIème siècle pour voir se généraliser la

crainte de la lèpre et s'ouvrir les premières léproseries (48 bis) ? Autant de phénomènes étranges qui nous semblent mériter qu'on s'y attarde un instant :

A l'époque où la Vulgate apparaît, deux mondes s'affrontent encore intensément : d'un côté, c'est le monde intellectuel, où la science précise cherche à situer chaque chose en des limites nettes et tend, par conséquent, à bien individualiser rationnellement chaque maladie comme une entité définie. En face, au contraire, s'affermir sans cesse le monde spirituel qui soumet le matériel à l'immatériel et qui tend par là, lui, à considérer non plus un syndrome déterminé mais un lot confus de maladies parfois très disparates, réunies seulement entre elles par une signification morale identique. Très rapidement, les croyances religieuses dominèrent les sciences exactes. Dans le domaine médical, ce triomphe allait couvrir pour longtemps la voix des cliniciens antiques. L'Elephantiasis Graecorum, un moment différencié, allait retourner presque complètement à la " Zara ' ath " devenue " Lepra " (*).

A l'intérieur de ce groupement morbide, il est probable que la Bacillose de Hansen ne se fit pas remarquer tant qu'elle resta peu fréquente. Mais, quand elle se répandit au VIIIème siècle (48bis) en Europe - lors de l'invasion Arabe, sans doute - , elle devint la principale d'entre les dermatoses " lépreuses " qui lui furent, dès lors rattachées comme autant de formes cliniques. C'était, en somme, dire " Lepra " en pensant " Elephantiasis Graecorum ". Nous avons supputé un processus analogue dans l'Inde antique. Mais, cette fois-ci, par un phénomène exactement inversé, l'on aurait pris le tout pour la partie.

*) Il semblerait même qu'à la suite des descriptions gréco-latines le groupement péjoratif " Lepra " se soit enrichi de la lèpre lépromateuse dont la morphologie ne correspondait pas, nous l'avons vu, aux manifestations cliniques et canoniques de la Zara ' ath.

CHAPITRE II

LA LEPRE VRAIE AU MOYEN-AGE ET AUX TEMPS MODERNES

" Thy crystal eyes mingled with blood I make
 " Thy voice so clear, unpleasant, weak and hoarse;
 " Thy lustrous complexion o'erspread with spots black
 " And vivid lumps appearing in the face.
 " Where thou comest, each man shall flee the place;
 " Thus, shalt thou go begging from house to house,
 " With cup and clapper, like one Lazarus.
 " He looked on her ugly leper face ...".

Robert Henryson.

- Testament of Creissid -

(Rapporté par Sanford V. Larkey (68 bis)
 et par Walter W. Skeat (114 bis).

" Vous devriez savoir que nulle
 " si laide mezelerie n'est com-
 " me estre en péché mortel, pour
 " ce que l'ame qui est en péché
 " mortel est semblable au dyable:
 " par quoy nulle si laide mesele-
 " rie ne puet estre ".

St Louis

Cité par Jean de Joinville

(210)

LA LEPRE EN EUROPE

Ainsi, dès cette époque, l'on retrouve tout à la fois la connaissance confuse de l'infection hansénienne, l'affermissement du concept lépreux, le développement d'une superstition religieuse dans la masse de fidèles incultes et fanatiques : bref, l'on voit, déjà réunis, tous les ferments favorables à la grande terreur du Moyen Age. Une occasion manquait. Les Croisades allaient la fournir au XIème siècle (48 bis) :

Elles ouvrirent en effet, au BH oriental, de nouvelles voies d'acheminement vers l'Europe (45) au moment même où chacun, hormis les grands politiques, s'y interrogeait sur le péché, transporté de zèle religieux, anxieux de sainteté, et traqué par le démonisme. Comment, dans ces conditions, la " Lepra " n'aurait-elle pas fixé l'attention ? Syndrome religieux chargé de réprobation, possédant un aspect spectaculaire et une évolution bizarre, fugace ou inexorable cette lèpre représentait idéalement la colère divine, ou bien encore les oeuvres du Diable partout matérialisé.

C'est pourquoi, tout ceci bien considéré, nous ne savons plus s'il faut rendre, comme il est classique de le faire, telle ou telle traduction malencontreuse directement responsable d'avoir implanté en Occident la " terreur lépreuse ". Il nous semble plutôt qu'il faille incriminer un ensemble de circonstances et d'idées accumulées ou mûries lentement depuis l'antiquité et que les Croisades potentialisèrent très vite à leur apogée.

Naturellement, l'on a quelque peine à démêler la bacillose de Hansen dans la clinique monstrueuse que le Moyen-Age fit à la lèpre. La confusion avec d'innombrables affections, syphilis comprise (131, p. 11 à 132) (184) (191) (201) (222) (236) (249), fut parfois si inextricable que certains auteurs en sont venus à douter que la lèpre vraie ait eu quelque importance à cette époque (201). Cela d'autant plus que, par l'isolement rigoureux qu'elle entraînait, la lèpre était devenue un instrument de délation qui provoquait l'emprisonnement à vie au suspect. Dans bien des endroits, de véritables tribunaux d'hygiène étaient constitués (comme celui d'Herbet en Auvergne) On venait y dénoncer son voisin qu'on jalousait, un témoin gênant, ou son pire ennemi. Présentaient-ils " des yeux rouges, petits et rapprochés, le regard mauvais ", ils pouvaient être aussitôt reconnus " lardres, cagots, meseaux ", c'est-à-dire " lépreux ", et soumis sans délai aux terribles règlements d'isolement en vigueur. (61) (131, p.123) (190) (196) (199) (207) (235). Il va sans dire que la chose devenait très avantageuse pour les héritiers impatientes car " le lépreux, pauvre hère, frappé par la main de Dieu ... " était exclu de la société : mort civilement, divorcé, son héritage ouvert, il ne comptait plus parmi les vivants " (131, p. 123).

Ce que devenait alors la vie de ce malheureux , point n'est besoin de le dépeindre, car nos imaginations conservent encore aujourd'hui de leurs études scolaires l'image classique et vraie du lépreux avançant comme une ombre, drapé dans sa cagoule, dissimulant dans le camelin la hideur de ses plaies, muni d'une crécelle ou d'une cloche, et faisant refluer devant lui les gens sains épouvantés : il était sorti pour mendier son pain, qu'on lui tendait au bout d'un bâton

Récolte faite, il réintégrait la " borde " qu'on lui avait assignée dans l'une des nombreuses léproseries qui parsemaient alors l'Europe. (Rien qu'en France l'on en aurait compté plus de 2 000) (131, p. 1) (★).

Une affreuse cérémonie d'enterrement symbolique avait inauguré son calvaire (131, p. 124). Dans bien des régions désormais non seulement il ne pouvait plus se marier mais il devait encore divorcer si son conjoint demeurait indemne (131, p. 124 à 131), (208) (223) (237). Tour à tour, selon les Papes, excommunié ou admis à recevoir l'Eucharistie, il pouvait assister aux offices, mais d'une travée spéciale et derrière un guichet (131, p. 123 à 133). Encore ce droit lui était-il refusé dans le Rituel de Reims. Ces mesures semblent avoir été directement inspirées par les lois même du Lévitique sur l'impureté (208) (211). " Reconnaître la lèpre chez quelqu'un ", raconte JEANSELME (208, p. 5) " équivaut à prononcer contre lui un arrêt de mort. De ce mal, on disait autrefois en pays " breton : Troussez-vous et pliez votre dernier bagage car elle est " dangereuse et félorine " .

" Si grande était la crainte inspirée par la lèpre " à l'époque carolingienne que les empereurs d'Occident et les princes " avaient l'habitude d'ajouter à leurs interdits ou à leurs testaments, pour " leur donner plus de poids, une phrase de style contenant à l'adresse " de ceux qui transgressaient leurs volontés les menaces les plus terribles, entre autres celle d'être déchiré (sic) par la lèpre vengeresse " .

Le Sire de Joinville traduisait bien cette terreur dans sa célèbre réponse à Saint-Louis lorsqu'il s'écria qu'il aimerait mieux avoir fait trente péchés mortels " que estre mesiaux " (210).

Des adoucissements cependant, quelquefois appréciables venaient périodiquement transformer le sort des lépreux. On les devait surtout à l'Eglise (131, p. 130 à 131) (208) qui demeurait leur dernier soutien. Elle avait placé sous la protection de Saint-Lazare

★) Voici naturellement un chiffre bien difficile à préciser exactement de nos jours. JEANSELME (208) rapporte que les léproseries qui couvraient, au XIIIème siècle, l'équivalent du territoire français actuel, étaient au nombre de 1502 (194) à 4.000 (212) et qu'elles permettaient de claustrer le cinquième à peu près de la population malade, soit 15 à 20.000 lépreux (201) environ. Ces évaluations, données seulement à titre documentaire, doivent être considérées avec prudence, en raison même de leur imprécision.

- Il y en avait en Hollande, en Norvège, au Danemark, en Suède, dans le Saint Empire Germanique et dans certaines parties de la Russie. L'on en trouvait encore aux Iles Shetland, en Ecosse, en Angleterre. Londres, seul, en possédait sept dans le cours du XIIème siècle, dont la célèbre léproserie de Saint Gilles, fondée en 1101 (205, p. 247).

(131, p. 106 à 128) (qui donna son nom au mal, (*) (**) et de Saint-Georges (235) ces parias, bien qu'elle n'osât décider s'ils étaient vraiment des pécheurs châtiés par Dieu, ou des martyrs éprouvés par le Démon (186). Les améliorations émanaient parfois de coutumes locales, comme en France par exemple, à Nîmes, où la guérison était une éventualité prévue par la loi (131, p. 128), et en Scandinavie où la législation semble avoir été particulièrement clémentes aux lépreux (61, p. 130 à 131) (235). Au contraire, d'autres pays comme l'Angleterre montraient généralement une grande sévérité à leur égard (208, p. 22 à 29).

La situation des lépreux, à cette époque, mérite encore une précision. La brève peinture que nous en donnons serait en effet inexacte si elle laissait l'impression que les ladreries étaient toujours, soit un entassement de masures sordides, soit d'infestes bâtisses où croupissaient des malades qui en étaient les seuls locataires, retranchés du monde. Il y avait quand même, par exception, des léproseries richement dotées et si confortables que " nombre de personnes en parfaite santé sollicitaient d'y finir leurs jours, et obtenaient leur admission moyennant le versement d'une redevance annuelle ou l'abandon de tous leurs biens : c'étaient les " prébandières " (208, p. 82 à 83), encore appelées " Haitiés ".

Au seuil de la léproserie, on les avertissait solennellement du danger de contamination. On leur lisait les règles de l'établissement. Leur acquiescement donné, ils étaient admis. Dès lors, retirés du monde, ils formaient une communauté avec les " meseaux ". Ils étaient considérés du dehors comme des gens de religion et pouvaient même, dans certains établissements, former voeu de chasteté, d'obéissance, de pauvreté, et revêtir l'habit religieux (208, p. 82 à 83).

*) " Lazarus " signifiait en bas latin : " Ladre, Lépreux ". Le mot " Lazaret " en dérive. Il fut d'abord synonyme de " léproserie ". C'est seulement par la suite, probablement vers le XIIème siècle, qu'il servit par extension, à désigner les maisons de quarantaine.

- **) Fondé vers 1120 à Jérusalem pour secourir les pèlerins et soigner les lépreux, l'ORDRE de St LAZARE de JERUSALEM est certainement le plus ancien des Ordres Militaires et Hospitaliers. Louis VII en revenant de la Croisade lui donna la Terre de Boigny, près d'Orléans ainsi qu'un château et des églises dans le Faubourg St Denis à Paris. Au XIIIème siècle. Les Chevaliers de l'Ordre ayant accompagné St Louis aux Croisades, celui-ci les laissa s'étendre en Sicile, et en Italie méridionale. En 1542 ils transportaient définitivement leur chef-lieu à Boigny. En 1572 l'Ordre de St Lazare est incorporé à celui de St Maurice de Savoie, puis réuni par Henri IV en 1608 à l'Ordre de Notre Dame du Mont Carmel. Ainsi composé, l'Ordre Royal et Militaire de St Lazare de Jérusalem et Hospitalier du Mont Carmel fut confirmé par Louis XIV et Louis XV. Les Chevaliers portaient la Croix d'or à 8 pointes bouclées, émaillées de pourpre et de vert alternativement, anglée de quatre fleurs de lys, et portant en son centre d'un côté la Vierge dans une gloire de rayons d'or, et de l'autre l'Effigie de St Lazare sortant du Tombeau devant le Christ (182).
- L'ordre ne fut plus conféré à partir de 1788. A qui appartenait-il d'en recueillir la succession ? Tout naturellement, à l'Ordre de St Jean de Jerusalem, de Rhodes et de Malte, qui avait bâti l'hôpital-Lazaret de Manoël. Ce guichet sanitaire de l'Occident sur la Méditerranée, était d'ailleurs renforcé par les divers hôpitaux-pilotes de l'Ile de Malte.
 - De fait, cet Ordre se présente au XXème siècle comme un Ordre charitable qui demeure penché sur les lépreux pour lesquels il quête à travers le monde.

Riches ou pauvres, en tout cas, les léproseries avaient un dénominateur commun : elles pouvaient, à la rigueur, devenir parfois des maisons de retraite pour les biens portants fatigués de la vie, mais pour les malades, elles n'étaient que très exceptionnellement un hôpital susceptible de les traiter. Comme l'a fait si justement remarquer JEANSELME (208), la léproserie de ce temps-là, est un lazaret et non un lieu de cure.

Quelle fut, dans tout cela, la part de la bacillose Hansénienne ? Voici qui est impossible à déterminer exactement. Cependant, il apparaît maintenant très probable que la lèpre vraie joua dans cette endémie médiévale - on pourrait presque dire : dans cette " épidémie " - un rôle beaucoup moins considérable qu'on ne le pensait jusqu'à présent. Pourquoi ? :

- parce que tout d'abord, l'on constate que depuis qu'on l'a vraiment individualisée, la bacilliose Hansénienne reste endémique et garde dans l'ensemble une évolution chronique - Et ceci, même dans les pays où elle sévit à demeure. Aussi bien, comme le caractère épidémique n'appartient qu'aux affections à l'évolution aiguë et douée d'une grande contagiosité, l'expansion parfois rapide de la lèpre Moyenâgeuse serait le seul exemple que l'on connaisse de la maladie de Hansen, excessivement contaminatrice et progressant par flambées extensives. La singularité même de cette exception porte à la réflexion.

- parce qu'ensuite toutes les études précitées et tous les épisodes qu'on peut recueillir concourent à limiter la responsabilité du mycobacterium leprae dans ce fléau. Ainsi, par exemple, le fait même que la lèpre s'éteignit durant le XVIème siècle est significatif, car cette époque vit à la fois décliner la suprématie intellectuelle toute puissante de l'Eglise (203) (204) et s'ouvrir les premiers hôpitaux vénériens spécialisés (131, p. 268).

Cependant, l'on ne saurait non plus nier l'importance de la maladie de Hansen qui fut bien certainement favorisée par le trafic avec l'Orient, la misère et la saleté. Nous nous en garderions bien car trop de traces nous en sont restées : peintures parlantes (20) (87), vestiges squelettiques (15), descriptions cliniques mêmes, rédigées par des médecins érudits maintenus au courant des auteurs gréco-romains et arabes (193).

Mais la meilleure preuve serait peut-être l'importation par les Conquistadors de la lèpre vraie en Amérique.

LA LEPRE AUX AMERIQUES :

On a longtemps essayé d'établir l'existence ou l'absence de cette maladie dans l'Amérique pré-Colombienne. Ceci provoqua des discussions passionnées qui durèrent jusqu'à ces dernières

années (131, p. 107 à 113) (170, p. 288 à 289) (215) (216). On se basait principalement sur l'examen des précieux huacos, ces pittoresques caricatures en terre cuite sur quoi les populations aztèques et péruviennes excellaient à reproduire les maux et les déformations de leurs contemporains (246 bis) (246 ter). Certains auteurs comme VIRCHOW (247) (248), ZAMBACO (131) et MUNIZ (225 bis) affirmèrent la lèpre pré-Colombienne. Certains, comme ASHMEAD (178) (179) (180) (181) furent enclins à la nier. D'autres, enfin, adoptèrent une attitude plus nuancée, hésitant entre la lèpre et la syphilis dans l'interprétation des stigmates laissés sur les figurines, comme CAPITAN (187) et RAFFOUR (234) et ASHMEAD lui-même (176) (177).

Mais, en 1955, PESCE et son Ecole (230) rassemblèrent dans une étude importante les principaux travaux marquants faits antérieurement sur la question. Il apparaît depuis, quoi qu'on puisse affirmer encore (170, p. 289), que la lèpre fut très probablement importée en Amérique par les Conquistadors : en effet, on n'a trouvé jusqu'à présent aucune chronique qui donna, avant le débarquement de ces derniers, un tableau pouvant se rapporter à la lèpre (206) (246), alors qu'il existe des références parlantes sur la syphilis (242), la leishmaniose cutanée (209) (217) (218) (219) (225) (231) (232) (238) et sur deux épidémies graves de typhus exanthématique (219). Aucune des 1885 momies pré-Colombiennes étudiées par PESCE (230, p. 54) selon la technique de MOODIE (160) ne lui a montré de lésions Hanséniennes. Il en fut de même pour les squelettes examinés (230, p. 55) car ils révélèrent une multitude de maladies, dont la syphilis (131, p. 111) (242) (243) mais pas de lèpre vraie.

Quant aux Huacos, ils portent soit des mutilations artificielles (punitives (206) (239) ou thérapeutiques (178) (179) (187) (215) (216)), soit des mutilations pathologiques. Dans ce dernier cas, l'on a identifié la syphilis (181) (242) (243), la verrue péruvienne, ou maladie de Carrión (192, p. 102) (245), la leishmaniose tégumentaire (que l'on n'a différenciée de la lèpre qu'en 1912 seulement).

En fin de compte, il apparaîtrait donc que les Amérindiens connaissaient bien avant l'expédition des frères PIZARRE : typhus, verrue péruvienne, syphilis, leishmaniose américaine (230, p. 49, 50 et 56), mais qu'ils ignoraient encore la lèpre vraie. Les termes médicaux Quechuas du temps de la conquête, ne renferment rien qui puissent être attribué réellement à des lésions lépreuses (192) (200) (230, p. 51). C'est seulement avec les Espagnols que l'on voit apparaître la lèpre en Amérique. Et, naturellement, comme en Europe à ce moment,

elle sévit dans la forme de grandes endémies très polymorphes (189) Ces endémies nécessitèrent l'ouverture de plusieurs léproseries de 1550 à 1563 (230, p. 58). Mais il apparaît maintenant qu'il s'agissait, là encore, de dermatoses croûteuses ou de maladies éruptives groupées, comme en Europe, sous le nom générique de " lepra " (179) (188) (242), qui n'eut jamais d'équivalent dans les idiomes anciens du Pérou (200) (221) (230, p. 52). Ainsi, l'épidémie " lépreuse " de 1525 ne peut s'attribuer qu'au typhus (230, p. 53), celle de 1589 fut de la variole noire (195) (230, p. 51) (224), et la verrue péruvienne serait responsable de celles qui décimèrent Coaque (198) (213 bis) (227) (250) (251), Cuzco (246) et Huaylas (244). Il reste cependant que parallèlement la lèpre - la vraie cette fois - avait pris racine sur le Nouveau Continent . Elle provoquait par son évolution chronique des foyers d'endémie qui comblaient l'intervalle entre deux fléaux et entretenait la crainte. Elle aurait été importée au Mexique de la même façon qu'au Pérou, depuis l'Europe, dès la Renaissance par les soldats et les pionniers (214) (*), et ensuite d'Afrique par les négriers. Elle sévit encore de nos jours en Amérique péruano-centrale. Mais elle inspirait déjà les potiers indigènes dès le XVIème siècle (226). Il semble bien qu'en Amérique du Nord, la Bacillose de Hansen se soit introduite plus tard, aux confins du XVIème et du XVIIème siècle : après avoir compilé les documents de l'époque, HEISER (205, p. 252-253) affirma qu'elle y avait été ammenée " par la traite des noirs, les colons français de la Louisiane et les émigrants de tous les pays ". - parmi lesquels Sir Leonard ROGERS (343, p. 276) mentionne tout particulièrement les Scandinaves.

Depuis, le mal serait resté localisé sur un territoire correspondant en gros à la Floride, la Louisiane, le Texas et la Californie.

Il est généralement admis maintenant, malgré les obscurités qui demeurent encore, que le peuplement du Nouveau-Monde se fit à partir de l'Ancien, et plus précisément de l'Asie. Il aurait débuté, voici douze ou vingt mille ans par un double processus de migration des Leptolithiques - Mésolithiques Sibériens repoussés par les Mongoloïdes. Tandis qu'une partie d'entre eux refluait jusqu'en Mandchourie, l'autre se trouvait acculée à l'extrême est Sibérien. Ainsi jetés à la mer, ces Asiates auraient traversé le Détroit de Behring, emportés par leurs premières migrations de l'ouest vers l'est. De nouvelles, plus tardives et cette fois orientées du nord au sud les auraient poussés ensuite à travers les Amériques jusqu'au Brésil, au Chili et en Terre-de-Feu où l'on retrouve de leurs vestiges (Ø) (125, p. 49 et 50) (* *).

*) Le premier hôpital de St Lazare au Mexique fut fondé par CORTES lui-même en 1521 (205) (214).

* *) Des cartes expliquant ces mouvements ethniques de l'Ancien Monde vers le Nouveau sont exposées au Nouveau Musée Anthropologique National de Mexico.

On pense souvent qu'il n'y eut pas là de grands mouvements de masse, ou que ceux-ci furent exceptionnels, mais qu'il y eut surtout des infiltrations de petits groupes qui essaimèrent durant des milliers d'années. En outre, les constatations anthropologiques, phrénologiques et folkloriques que l'on a faites sur les populations centro-américaines portent à croire que les mongoloïdes ne furent pas seuls à coloniser le nouveau continent à partir de l'Ancien Monde. Ainsi, par exemple, parlant des Mayas classiques, EARNEST HOONTON - cité par THOMPSON qui est de son avis (125, p. 49 et 50) - va jusqu'à penser que leurs ancêtres furent des Blancs hybridés, de type arménoïde, probablement originaires des plateaux Iraniens, et qui se métissèrent avec les Mongoloïdes (125, p. 49 et 50). Il va de soi que ceux-là auraient migré plus tardivement que ceux-ci.

Ces faits reposent le problème de la lèpre en Amérique. En effet, dans ces conditions, comment admettre qu'il ait fallu attendre les Espagnols du XVème siècle pour infecter les Amérindiens ? Comment admettre qu'il n'y ait pas eu de Hanséniens parmi tous ces voyageurs qui arrivaient de contrées où la maladie a sévi depuis la plus haute antiquité, en tout cas certainement depuis des temps antérieurs aux dernières migrations. ?

- Sélection qui faisait que seuls les bien-portants résistaient au voyage ? Mais la lèpre possède une incubation courante de trois à quatre années. Ainsi, qui s'embarquait sain pouvait fort bien n'extérioriser son mal que sur la terre nouvelle. Alors ?

Alors il y a là une discordance apparente qui donnerait de la force à ceux qui défendent la lèpre pré-colombienne si des preuves très appréciables n'appuyaient les partisans de la propagation par l'Espagne au temps de la Renaissance. Il importe cependant d'observer combien durent être différentes les conditions qui présidèrent aux exodes des uns, aux expéditions militaires des autres.

Des statistiques modernes relèvent que les nomades seraient enclins à développer, en proportion, davantage de formes lépromateuses que les citadins ou les villageois, car ils sont moins exposés à se prémunir dans une infection constante de leur entourage. Seulement, ils contractent la lèpre avec une fréquence très sensiblement inférieure à celle des sédentaires (183) qui forment les vrais foyers d'endémie permanente. Tout se passe comme si les longues pérégrinations agissaient comme un facteur de décontamination parcequ'elles nécessitent la robustesse et l'endurance, réduisent les contacts prolongés, sélectionnant ainsi les malades dont la résistance fléchit, et parmi eux : les lépreux évolutifs, efficacement contagieux.

La Bacilliose Hansénienne est déterminée comme une maladie d'allure chronique, peu contagieuse, qui exige pour se transmettre des contacts prolongés. Son implantation définitive en Amérique par un colportage extensif aurait donc spécialement voulu qu'un certain nombre de réfugiés en état d'incubation se soient trouvés incorporés dans une communauté fixée de telle sorte qu'ils aient pu y développer leur maladie sous une forme contagieuse, maligne, ouverte, et qu'ils l'aient disséminées assez largement autour d'eux pour créer un foyer vivace à l'abri de l'extinction.

Or les petits groupes d'aventuriers qui abordaient le nouveau continent aux temps préhistoriques trouvaient en débarquant de vastes étendues mal peuplées, sinon inhabitées. Le climat ou la géographie difficiles de ces territoires ne favorisaient guère la sédentarité, mais incitaient par contre au transit comme à la dispersion. Ainsi, rien ne semble avoir permis aux nouveaux arrivants d'entrer en relation précoce avec des rassemblements humains préexistants, assez cohérents pour constituer des réservoirs permanents de virus.

Les soldats espagnols du XV^{ème} siècle, à l'inverse, rencontrèrent sur le chemin de leurs conquêtes non plus des populations errantes ou de petites bourgades éphémères, mais de puissantes cités grouillantes d'une population sédentarisée, d'enfants nombreux et vulnérables. Ces cités étaient riches de promiscuités, d'insalubrités constantes, dans la "crasse" des foyers que le soleil visitait mal ou pas du tout. Les envahisseurs pouvaient donc communiquer aux indigènes une lèpre capable de "faire souche" sur place, et dont tout, cette fois, permettait le développement massif.

DECLIN DE LA LEPRE EUROPEENNE :

Cette grande lèpre contagieuse commença à décroître en Europe dans le cours du XVI^{ème} siècle.

CHAUSSINAND pense que l'antagonisme entre la tuberculose et la Bacillose de Hansen, dû au processus de prémunition croisée, explique suffisamment le phénomène (21, p. 149 à 152)(A 9).

Sans doute, voici qui peut refléter une partie de la réalité, étant donné ce que l'on sait du comportement immunologique de ces deux maladies. Mais le Mycobacterium Leprae a-t-il tout simplement régressé devant le Bacille de Koch, plus extensif ? (21, p. 149 à 152).

Il ressort des travaux-même de CHAUSSINAND que l'expansion mondiale de la lèpre est antérieure à celle de la Tuberculose (21, p. 150 - 151).

De fait, la " Mort Blanche " (★) paraît appartenir surtout au XIX^{ème} siècle, alors que la décroissance de la grande lèpre européenne s'est amorcée au moins cent cinquante ans plus tôt, et s'est poursuivie rapidement.

Il est reconnu d'autre part, que de nombreux pays, ravagés par la lèpre vraie depuis l'Antiquité le furent aussi par la tuberculose : en Egypte, en Assyrie, en Chine, etc... Des écrits divers, des momies autopsiées en témoignent (170 , p. 38-39-141-234) (★★). Alors, dans ces conditions si la tuberculose se révèle de nos jours assez virulente et contagieuse pour vaincre régulièrement la Bacillose de Hansen (21, p. 149), comment n'a-t-elle pas prévenu cette dernière dans son expansion vers l'Occident, et l'a-t-elle au contraire suivie ? Pourquoi a-t-il fallu attendre quinze cents ans pour que sa rapide diffusion prémunisse en deux siècles les populations européennes contre la Bacillose Hansénienne, qui disparut alors, sauf en Norvège.

★) On appela ainsi la Tuberculose à cette époque.

★ ★) I.'on rapporte même de nos jours des cas "mozaïques" où lésions lépreuses et tuberculeuses coexistent chez un même individu (183).

Or justement - nous le rappelons - c'est en Scandinavie que le " Concept Lépreux " fut le moins fort. La lèpre, demeurée ambulatoire, s'y rencontrait encore communément dans la seconde moitié du XIXème siècle. Elle n'en a disparu qu'après 1900, et seulement - le fait est prouvé - lorsqu'on isola complètement et de façon systématique toutes les formes de lèpre vraie une fois différenciées des autres dermatoses (dont peut-être le Lupus Tuberculeux) (260, p. 346) (343, p. 293).

L'on est donc tenté de se demander si c'est la progression de la tuberculose qui évinça la lèpre aux Temps Modernes dans nos pays, ou si, inversement, c'est la disparition du *Mycobacterium Leprae* qui permit le développement du Bacille de Koch.

De toute façon, l'immunisation croisée (★) n'a probablement pas connu à cette époque, en tant que phénomène spontané, l'extension bénéfique que lui donne maintenant la prophylaxie moderne. De toute façon aussi, la lèpre vraie ne paraît pas avoir représenté toute la " Lèpre " moyenâgeuse d'occident pour les raisons que l'on a vues plus haut. Enfin, parmi les lépreux véritables, il y avait les sujets anergiques qu'une sensibilisation préalable à la tuberculose n'aurait su protéger, comme le fait très justement remarquer CHAUS-SINAND lui-même (21, p. 148).

Ainsi, l'antagonisme entre tuberculose et lèpre a pu jouer un rôle dans l'extinction de cette dernière maladie en Europe - mais un rôle moins ample, au fond, qu'on ne serait tenté de le croire d'abord. Aussi il nous semble prudent de ne point l'exagérer dans le cas présent.

Finalement, il nous paraît que cette grande lèpre contagieuse fut aidée dans son déclin par l'ensemble des circonstances que nous avons exposées jusqu'ici, où la démystification compta sans doute autant que le génie épidémique.

Le mal devait presque entièrement disparaître au cours du XVIIIème siècle (262), sauf dans certains pays du Nord, et sur le littoral méditerranéen (★★) où elle ne survécut plus alors que par quelques foyers localisés qui devinrent bientôt des endroits où l'on concentrait les malades.

★) Qui est en réalité une para-immunisation (CHAUS-SINAND (707) (714) (715)), (MONTESTRUC (288, p. 54), MONTESTRUC et coll. (842, p. 1113)).

★★) Nous citerons pour mémoire le classique village d'Eze, près de Nice, et la léproserie de San-Remo en Italie, qui pouvait encore recevoir 400 lépreux en 1848 (185).

CHAPITRE III

L'EPOQUE CONTEMPORAINE : AVENEMENT DE LA BACILLOSE DE HANSEN

" M. Hansen a réussi, dans le courant de l'été et de l'automne derniers, à constater, d'après la méthode de Kock par la coloration ... la présence de petits bacilli dans les tubercules lépreux et de (sic) s'assurer que les " éléments bruns " contenus dans les vieux produits lépreux, éléments déjà décrits par lui comme particuliers à la lèpre, sont en réalité des collections de bacilli, ou des masses de zooglées renfermées dans des cellules. Il reste donc seulement à prouver, par des inoculations, que les tubercules lépreux peuvent être transplantés ou propagés sur d'autres corps, pour écarter enfin chaque doute sur l'étiologie si discutée de cette affection ".

G. A. Hansen

" *Bacillus Leprae* "

(Résumé en Français) (256).

Les choses restèrent en l'état jusqu'au XIX^{ème} siècle qui ouvrit une ère nouvelle dans l'histoire de la maladie.

En 1847, en effet, DANIELSSEN et BOECK séparaient formellement des autres dermatoses la lèpre tubéreuse à laquelle ils rendaient son vieux nom D' "*Elephantiasis des Grecs* " (33 a) (119) (260) (261) (262).

Leurs travaux firent date aussitôt car ils eurent le mérite d'être clairs et précis, bien que des lésions tuberculeuses y eussent été prises pour de la lèpre viscérale.

(Avant eux, en effet, l'on avait bien essayé, semble-t-il, de dégager la lèpre véritable. Mais les tentatives de BOCQUIN des HILAIRES (252), de BROWN (253), ou d'IMBERT (257), par exemple, demeurèrent assurément si confuses qu'elles ne purent s'imposer ni même attirer la controverse).

En 1863, VIRCHOW signalait que cette lèpre nodulaire pouvait se reconnaître sur des biopsies par les bouleversements histopathologiques qu'elle provoquait dans les tissus sous-cutanés du lèprome prélevé (262). L'élément le plus caractéristique de ces lésions était une cellule particulière que l'on a coutume d'appeler depuis la " cellule de Virchow ". Cet auteur, effectivement, en donnait une description brève, mais si exacte qu'elle se trouva confirmée dans la suite, et que le microscope électronique n'a fait que la préciser. Aussi, depuis la fin du siècle dernier, on sait que cette cellule de type épithélioïde est souvent d'assez grande taille et qu'elle se caractérise par des enclaves cytoplasmiques chargées d'un contenu à l'aspect spumeux.

Onze ans plus tard, ARMAUER HANSEN décrit le mycobacterium leprae comme l'agent responsable de la lèpre vraie (255) (259) (260) (261). (Il faut souligner en passant que cette identification serait la première qu'on eût faite d'un micro-organisme pathogène pour l'homme (254). Un peu plus tard, en 1880, HANSEN toujours (256), puis en 1882, THIN (259), démontrèrent, l'un et l'autre, l'acido-résistance du bacille, auquel LEHMAN et NEU-MANN (258) donnaient, dès 1896, une place dans leur classification bactériologique.

Dès lors, la lèpre authentique, ou mieux, la maladie de Hansen apparut vraiment comme une entité morbide bien nettement définie dans cinq domaines différents mais complémentaires : la clinique et la pharmacopée, la bactériologie, l'immunologie, l'anatomie pathologique : Cinq vastes champs de prospection que les chercheurs modernes n'ont pas encore fini d'explorer en 1967. Aussi bien, nous ne saurions poursuivre maintenant l'histoire de la lèpre qu'en l'analysant successivement dans chacune de ces cinq sphères.

LA CLINIQUE DE LA LEPRE

A LA RECHERCHE D'UNE CLASSIFICATION

It appears to us that the differences in regard to terminology are largely ethymological and that it is now a matter of choosing suitable terms to express the general conception on which there is a basic unity of opinion.

R.G. Cochrane, M.D. ; Ch. B. (Glas)
F.R.C.P. (Lond.), D.M.T. and H. (Eng.).
Ancien Directeur et Professeur de Médecine
au Christian Medical College de Vellore (South India)

Dr. H.J. Smyly

Classification :
in : Leprosy in Theory and Practice (274).

I - LA CLINIQUE DE LA LÈPRE :

A LA RECHERCHE D'UNE CLASSIFICATION.

Tout de suite, la clinique de la lèpre souleva, puis entretint des discussions qui durent encore : l'on s'aperçut bien vite en effet, que cet Elephantiasis des Grecs, que l'on appelait de plus en plus lèpre tubéreuse ou tuberculeuse, n'était en définitive qu'une variété de la maladie. Et ceci apparut surtout quand ROBINSON décrivit clairement la lèpre anesthésique " qui diffère entièrement de la précédente, bien qu'elle puisse se compliquer avec elle " (278). Aussi ne reconnut-on vraiment deux types polaires à la maladie qu'en 1848 avec DANIELSSEN et BOECK d'abord (33 b), puis avec d'AQUINO FONCECA en 1852 (265). (Certes, bien avant déjà, WILSON (298) avait en 1819 parlé de lèpre tubéreuse et de lèpre anesthésique, mais il y incorporait encore des affections étrangères à la bacillose de Hansen, ce qui brouilla le classement).

Une étape importante était franchie. Cependant, quand on voulut disposer entre ces deux types toutes les formes intermédiaires et atypiques qu'on identifiait à mesure, la classification se compliqua. Elle s'embrouilla vite, et tellement qu'elle reste encore aujourd'hui bien incertaine, et continuellement remodelée sous la pression de critiques pertinentes toujours renouvelées.

En tous cas, pour ne pas retomber dans la confusion avec d'autres dermatoses trompeuses, l'on décida tout de suite de ne reconnaître pour lépreux que les symptômes associant " des taches élémentaires, l'insensibilité, les formations et les mutilations ultérieures, enfin la marche fatale de la maladie " (277). De la sorte ECHEVARRIA distinguait, lui aussi, en 1851, la " lèpre tubéreuse " et la " lèpre écailleuse ", c'est-à-dire " la Leucée ou Alphos des Grecs ... ", " l'Elephantiasis anesthésique " des médecins Norvégiens DANIELSSEN et BOECK (33, a, b), bref, notre actuelle lèpre tuberculoïde. Mais il décrivait, en outre, deux autres variétés de lèpre : un " Elephantiasis Arabe " qui n'était pas le psoriasis, et qui provoquait une infiltration anesthésique des membres inférieurs ; une " lèpre crustacée ", que l'auteur confondit avec la " Melas " des Grecs, et qui pourrait bien être une lèpre dimorphe (?) (277). Comme on peut voir, ECHEVERRIA reprenait, en quelque sorte, à la lueur de données nouvelles, les vieux travaux d'ALIBERT (263). La lèpre rouge (ou mal de Cayenne) passe pour avoir désigné couramment notre acné rosacé actuelle (262, p. 206). Pourtant il se pourrait qu'en 1852 d'AQUINO FONCECA ait étudié sous ce nom une lèpre tuberculoïde réactionnelle (265) (278).

Nous citerons en passant pour mémoire la classification de LELOIR (286), puis celle de KAPOSI (283) qui date de 1874 et reconnaît trois lèpres : tubéreuse, anesthésique et maculeuse. (Cette dernière étant décomposée en morphées rouge, blanche, lardacée et atrophique).

HANSEN et LOOFT parlaient, en 1895 (279), de la lèpre tubéreuse, nodulaire, et maculo-anesthésique.

En 1903, NEISSER décrivait trois formes, les " *Leprae : tuberosa, cutanea, et nervosa* ". Mais, en 1905, JADASSOHN (281) complétait la description d'HANSEN et LOOFT. Il brossait ainsi le tableau clinique de la forme que DARIER (275) appellera " tuberculoïde ", à cause de sa ressemblance morphologique et histologique avec le lupus tuberculeux.

En 1919, MARCHOUX admettait à la lèpre cinq formes, basées sur l'évolution clinique de la maladie et l'intensité de ses symptômes. Il distinguait ainsi des lèpres " latentes, frustes, tuberculeuses, anesthésiques et mixtes " (119, p. 398). Le médecin Japonais ANDO (264), lui, reconnaissait quinze variantes à la maladie de Hansen.

En 1925, ROGERS et MUIRS (292, a, b, c), comme KAPOSI en 1891 (284), appelèrent bien les formes tubéreuse et tuberculoïdes : " lèpre cutanée " et " lèpre nerveuse ", mais malgré tout c'est l'adjectif " tuberculoïde " qui prévalut quand la Quatrième Conférence Internationale du Caire l'adopta officiellement en 1938 (266, a, b, c). Cette conférence tenait largement compte des recherches que WADE avait effectuées six ans plus tôt en attirant l'attention sur l'importance du complexe tuberculoïde. Les congressistes décidèrent de démembrer la lèpre nerveuse en " forme nerveuse simple ", caractérisée par les lèprides maculeuses seulement, et en " forme Tuberculoïde majeure ou mineure " à lésions infiltrées (274) et papuleuses.

Mais, à peine achevée, cette nouvelle classification se trouva débordée : WADE, en 1940 (296), décrivait une forme clinique qui montrait des lésions mélangées, mais plus proche du type lépromateux que du type tuberculoïde. Et il appela " lèpre Borderline " cette variété à laquelle il faisait déjà allusion en 1937 sous le sigle N ? C (274) (297). Toutefois, COCHRANE proposait, trois ans plus tard, pour désigner la même forme ainsi que ses variantes, le terme de " lèpre intermédiaire ", plus parlant et plus large.

De leur côté, les cliniciens Sud-Américains introduisirent le terme " *Incaracteristico* ", qui n'apporta rien de nouveau apparemment puisqu'il ne comprenait, en gros, que la forme neurale simple de la conférence du Caire (266, a, b, c). D'ailleurs, par la suite, COCHRANE et SMILY (274) firent observer avec justesse que

le complexe neural et tuberculoïde de la Conférence du Caire englobait en réalité, trois manifestations cliniques distinctes. La simple lésion maculeuse d'abord, les lésions tuberculoïdes majeures et mineures ensuite ; la lésion neurale, uniquement anesthésique, enfin. C'est pourquoi la classification Cairote demeura imprécise. Elle le resta jusqu'au Congrès de Madrid, car, entre-temps, celui de la Havane (280), qui se tint en 1948, modifia peu la situation (274). Il confirma cependant qu'il était nécessaire de définir chaque type de lèpre sur des critères biologiques, bactériologiques et histologiques et non plus seulement cliniques.

Aussi les léprologues voulurent-ils mettre fin à ces obscurités lorsqu'ils se rassemblèrent à Madrid (287) pour la VIème session de la Conférence Internationale de la Lèpre qui se réunit tous les cinq ans. Ils espéraient bâtir une classification rigoureuse et pratique qui tiendrait compte de toutes les données alors en leur possession.

Ils ne devaient pas atteindre leur but, mais un progrès considérable résulta de leurs travaux remarquables : le schéma préparé par le Comité Technique du Congrès divisait la lèpre en deux types : " lépromateux " (" L ") ; " tuberculoïde " (" T "), et en deux groupes (indéterminé (" I "), Borderline (" B "), ou dimorphe). Ces quatre grandes catégories se subdivisaient à leur tour en variétés. On appelait " type " les formes nettement différentes, stables cliniquement et biologiquement. Les " groupes " étaient les variétés moins nettement tranchées dans leurs manifestations cliniques, mouvantes dans leurs manifestations biologiques, et susceptibles d'évolution.

Ce schéma fut adopté dans ses grandes lignes et l'on retint sa ventilation en types polaires, groupes intermédiaires et subdivision en variétés. Malheureusement, si l'on fut d'accord sur l'ensemble, on discuta beaucoup le détail. Le VIIème Congrès International confirma cette position lorsqu'il tint ses assises à Tokyo en 1958 (295). Il accepta les définitions du VIème Congrès concernant les types lépromateux et tuberculoïde ainsi que les groupes Indéterminés et Borderline (ou dimorphe). Pourtant, les membres de son comité ne parvinrent point à s'entendre sur les lésions maculo-anesthésiques. Les léprologues Indiens désiraient que ces lésions formassent un groupe spécial en raison de leur nette entité clinique et de leur fréquence aux Indes, tandis que leurs confrères Latino-Américains voulaient les inclure dans le type polaire tuberculoïde (288).

Ces deux camps s'affrontèrent à nouveau pour les lésions névritiques pures, dont les Indiens faisaient un groupe spécial, et les Latino-Américains seulement des variétés tuberculoïdes ou indéterminées. Finalement, le Comité ajourna la discussion en demandant un complément d'étude, laissant à chacun son libre choix (288).

Toutefois; le Congrès de Tokyo recommanda à nouveau de tenir compte, comme à la Havane, de l'ensemble des critères symptomatiques bactériologiques, histologiques et immunologiques, qu'il définissait comme suit :

" 1 - La Lèpre Tuberculoïde est caractérisée par des infiltrations locales de cellules lymphocytaires et épithélioïdes. Ces foyers inflammatoires sont surtout localisés dans la partie sous épidermique de la peau. Les filets nerveux peuvent être infiltrés, détruits, ou difficiles à trouver. L'on constate typiquement l'absence du bacille dans ces lésions.

2 - La Lèpre lépromateuse est caractérisée par des infiltrations granulomateuses étendues, contenant des histiocytes, des cellules de Virchow et des globies, et n'intéressant pas la zone sous épidermique de la peau ... " Cette forme se signale par une " immense prolifération des bacilles localisés dans le tissu réticulo-endothelial " (288).

3 - Entre ces deux aspects polaires, la position intermédiaire sera fonction du nombre de bacilles, de la prédominance soit des cellules de Virchow, soit des cellules lymphocytaires ou épithélioïdes, de l'infiltration des filets nerveux et du degré de participation de la zone sous épidermique au processus inflammatoire ". (288).

La léprominoréaction fut reconnue comme un indice du degré de résistance au mycobacterium leprae, et mesurée de - à + + + . Son utilisation fut donc recommandée pour établir un pronostic et une classification, l'antigène de Mitsuda Hayashi continuant d'être préféré aux autres en raison de son efficacité et de la simplicité de sa préparation (288). Logiquement, le groupe lépromateux devait montrer des réactions négatives, et les formes tuberculoïdes les manifestations les plus positives, comme il apparaît bien sur la classification indienne (274). Aussi bien, dans les années qui suivirent, chacun s'efforça de repenser le problème pour réduire les divergences, comme en témoignent les nombreux travaux qui se sont échelonnés jusqu'au VIIIème Congrès de Rio de Janeiro en 1963. Finalement la classification de Madrid fut acceptée, moyennant quelques amendements demandés par ROSS INES (293), par KHANOLKAR et COCHRANE (282) qui préférèrent le terme " dimorphe " à celui de " indéterminé ", parce qu'il est plus exact, les lésions maculeuses étant bien définies cliniquement et histologiquement. De son côté, CHAUSSINAND (273) fut d'avis qu'il fallait faire rentrer le groupe Borderline dans le groupe Tuberculoïde. Il divisa les trois formes restantes, tuberculoïde, indéterminée et cutanée, en variétés " cutanée, nerveuse et cutanéonerveuse ". RAMOS E SILVA (290), quant à lui, considéra que le groupe " Borderline " était constitué de formes instables, évoluant vers les types T ou L. Il suggéra, en conséquence, de scinder ce groupe en deux variétés, l'une à prédominance tuberculoïde, et l'autre à prédominance lépromateuse.

Les cliniciens Hindous, eux, se basant sur les manifestations cliniques et les réponses à la lépromine, demandèrent à ce que les lésions neurales constituassent un groupe distinct, étant donné la fréquence de ces lésions aux Indes. Ils divisèrent ce groupe en deux variétés ; les lésions neurales primaires, survenant sans être précédées de lésions cutanées, et les lésions neurales apparaissant au milieu de manifestations cutanées préexistantes (274). " La division peut sembler arbitraire, dit COCHRANE (274), mais elle se justifie par la difficulté qu'on trouve, excepté l'abcès nerveux, de classer histologiquement la lèpre dans les groupes lépromateux, tuberculoïde ou dimorphe ". En conséquence, DHARMENDRA (139) suggérerait de modifier la classification faite à Madrid. Considérant les remarques de ses collègues Indiens, il proposait de distribuer les formes cliniques de la Bacillose en trois groupes : lépromateux (L), intermédiaire (rassemblant les variétés Borderline (B) et indéterminé (I), et non lépromateux (N) enfin. Dans ce dernier groupe il fit entrer la Tuberculoïde (T), la Maculo-anesthésique (M.A) et la Polynévritique (P). Remarquons au passage l'importance que prend dès ce moment le type lépromateux : il devient un étalon par rapport auquel toutes les autres formes sont étiquetées. C'est que, depuis le Congrès de Madrid, et plus particulièrement depuis celui de Tokyo, l'on discute autour de la signification réelle du mot " Tuberculoïde " (274, p. 303). DAVIDSON (276) alla même jusqu'à proposer la suppression du terme " lèpre tuberculoïde " parce que l'anatomo-pathologie était fluctuante dans cette forme. Mais l'on estima dans l'ensemble que ce dernier type présentait tout de même des critères cliniques et immunologiques assez nets pour être opposés à ceux de la forme lépromateuse, et DAVISON fut peu suivi.

De nombreuses autres classifications ont été proposées basées sur celle de Madrid (274) (289) (294). Aucune ne semble, jusqu'à présent, marquer un progrès décisif. COCHRANE et SMILY (274), toutefois, attirent l'attention sur celle de RIDLEY et de JOPLING, qui joint la netteté à la simplicité. Elle scinde la lèpre en cinq groupes désignés par un sigle : Tuberculoïde (T.T), Borderline Tuberculoïde (B.T), Borderline (B.B), Borderline Lépromateuse (B.L) et Lépromateuse (L.L) (24). La survenue, en septembre 1963, du VIIIème Congrès International à Rio de Janeiro, n'améliora pas la situation (291). On ne put, en particulier, ni stabiliser la position des groupes Borderline et intermédiaire, ni répartir exactement les différentes manifestations réactionnelles et immunologiques habituellement constatées dans les diverses variétés de lèpre non lépromateuses. Par ailleurs, depuis quelques années, les progrès de l'immunologie ont remis en question la valeur des réactions à la lépromine, qui aidait au classement de la lèpre. La situation s'en est ressentie, de sorte que les problèmes de terminologies ne semblent actuellement résolus que pour la lèpre lépromateuse. En effet, ce dernier type représente bien, pour l'instant, une entité dont l'appellation est " universellement acceptée " (273) (274) ; une entité qui

offre, par sa clinique, sa bactériologie, son histologie et son immunologie, les manifestations les plus remarquables, les plus typiques et les plus accentuées.

La clinique, par conséquent, s'est révélée incapable de permettre par elle-même une classification suffisamment claire des diverses variétés de lèpre. Cette constatation a conduit tout naturellement les spécialistes de la question à chercher ailleurs des repères plus fidèles. C'est ainsi que CHAUSSINAND (272) proposa un classement bactériologique.

Il avait remarqué que les *mycobacteria leprae* selon les formes de la maladie pouvaient se grouper de façon différente, soit en amas soit en globies, au sein des cellules lépreuses (268), (269) (270) (271).

Ce phénomène est certainement fort utile pour apprécier le degré de l'évolution spontanée et l'efficacité du traitement entrepris. Malheureusement, il ne serre pas d'assez près la clinique pour fournir aux praticiens les bases d'une classification : ainsi, par exemple, le groupement en globies se retrouve aussi bien dans les formes lépromateuses que Borderline (267) (271) (272).

L'on s'est alors adressé à l'immunologie. Il est bien connu maintenant que la réaction de Mitsuda ne peut servir au diagnostic absolu de la lèpre parce qu'elle ne lui est pas spécifique. Toutefois, l'on ne cesse de recourir aux services qu'elle rend, depuis le Congrès de Madrid, pour distinguer entre elles les formes cliniques de cette maladie. Ceci a conduit récemment plusieurs auteurs, et notamment LANGUILLON (285) à proposer des classifications immunologiques de la bacilliose hansénienne.

Malheureusement, pour que ces classifications immunologiques soient rigoureuses, il faudrait obtenir des antigènes suffisamment purs et standardisés. Il faudrait pouvoir doter les léprologues les plus isolés de tels antigènes, utilisables dans des réactions simples, à lecture assez facile pour être valable même dans des conditions de manipulation précaire. Autant de problèmes qui ne pourront être résolus tout à fait aussi longtemps qu'on n'aura pas réussi à cultiver vraiment le Bacille de Hansen.

En effet, il se trouve que, par un caprice étrange du hasard, ce *mycobacterium leprae*, qui fut le premier agent pathogène isolé chez l'homme, reste aussi le dernier bacille qu'on ne puisse encore faire prospérer *in vitro* de façon indiscutable.

LA BACTERIOLOGIE DE LA LEPRE

LES TENTATIVES DE CULTURE.

Controversies were raised round questions which to-day appear trivial in retrospect. An understanding of the pathogenesis of leprosy has, however, eluded the investigators chiefly because of two serious handicaps ; 1) the inability to grow the causative micro-organism in artificial culture media (inspite of recurring claims to the contrary) and 2) a failure to reproduce the disease in experimental animals.

V.R. KHANOLKAR, M.D.
Directeur de Laboratoires
Tata Memorial Hospital, Bombay, India.
Studies in the Histology of early Lesions in Leprosy
Indian Council of Medical Research-
Special Reports Series - 1951, 19, p. 1

II - LA BACTERIOLOGIE DE LA LEPRE :

LES TENTATIVES DE CULTURE.

Depuis les essais de culture infructueux de BORDINI, UFFREDUZZI, et de HANSEN lui-même sur des milieux artificiels, après inoculation aux animaux et à l'homme même (358), de nombreuses, d'innombrables tentatives furent (et sont toujours) faites dans les laboratoires du monde entier, par les chercheurs les plus avertis. Quel est donc le léprologue qui n'a point prélevé un lépromé pour l'ensemencer, qui n'a point contemplé d'un regard plein d'espoir le développement d'une colonie, et qui n'a point connu finalement la désillusion de ne pouvoir y affirmer le B.H., ou encore de voir sa culture périlcliter ?

Dans la seule revue, résumé rapide, publiée sur le sujet par PENSO, NOËL, BLANC et Soeur MARIE-SUZANNE en 1957 (339), sont mentionnées 77 expériences parmi les plus remarquées. Elles ont toutes, officiellement, abouti à la culture d'un germe acido-alcool-résistant. Neuf au moins d'entre elles ont provoqué, après inoculation, des manifestations de type lépromateux sur des animaux de laboratoire (259) (302) (303) (304) (314) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (329) (330) (331) (332) (338) (351) (352) (353) (354) (356) (357), ou des réactions immunologiques chez des lépreux (★) (344) (359) (360).

A tous ces travaux il faut encore ajouter le bilan que CHAUSSINAND fit en 1960 de sa prodigieuse activité dans ce domaine : durant 28 années, il contrôla personnellement toutes les tentatives de culture connues antérieurement : il effectua en outre, " plus de 1200 ensemencements de lésions cutanées provenant de 155 malades de type malin (272) ", sur 140 milieux différents ; il pratiqua " 65 hémocultures en différents milieux semi solides chez des lépromateux en état de réaction évolutive (272) (★ ★)." Le résultat de cette inlassable persévérance ? CHAUSSINAND nous le donne lui-même : Parmi les

*) D'ailleurs, la plupart des ouvrages traitant de la Bactériologie dans la lèpre possèdent des listes analogues de tentatives de culture ayant obtenu la prolifération de mycobactéries.

* *) Il prolongea cette expérimentation in vitro par 500 inoculations du bacille de Hansen aux animaux les plus divers : du cobaye et du macaque (21, p. 25) (310) (312) à la perche arc-en-ciel (272) (270).

nombreuses mycobactéries qu'il obtint, une seule fut peut-être véritablement du *mycobacterium leprae* (21) (272) (309) (311). Mais, pas plus que ses prédécesseurs, il ne parvint à l'identifier de façon absolue et le test de digestion par *Galleria Mellonella* qu'il proposait en 1947 (311) pour différencier le B.H. des autres mycobacteriacées fut rapidement contesté (336) (337) (339, p. 15).

La Soeur Marie-Suzanne, de même que ses collaborateurs Lyonnais et Italiens, n'eut guère plus de chances avec le *mycobacterium Marianum* isolé de la souche Chauviré (339) (347) (348) (349) (350), qui donna un moment de grands espoirs (340), et que l'on a maintenant coutume de classer également, faute de précisions suffisantes, dans les commensaux du bacille de Hansen.

Les chercheurs qui s'en occupèrent ne purent, en effet, assimiler formellement ce bacille acido-alcool-résistant au B.H. avec lequel ils le confrontèrent, au cours d'expériences d'une grande minutie, expériences où l'on avait cependant poussé fort loin l'étude des réactions immunologiques tissulaires de la mycobactérie suspecte comparées à celles du B.H. après inoculations expérimentales .

Par ailleurs, et de façon nouvelle, semble-t-il, on avait complété ces méthodes classiques d'identification par une description *infra microscopique* du *mycobacterium Marianum*, faite au microscope électronique (339). Tous ces efforts, pourtant, débouchèrent encore une fois sur le doute.

L'on n'a pas, semble-t-il, beaucoup progressé depuis dans ce domaine, malgré les nombreux essais de culture qui se font encore actuellement dans le monde entier, à partir de lépromes de toute provenance.

Il est vrai que, lors d'une mise au point qu'ils firent paraître en Janvier 1965, MERKLEN et COTTENOT (334) signalaient que : " la multiplication du *mycobacterium Leprae* humain paraît avoir été obtenu non seulement sur des cultures de cellules provenant de tissus embryonnaires (300)... , sur des cellules rénales de cynocéphale (301) ... , sur des cellules isolées à partir d'angiosarcome de KAPOSI (315) ... , mais surtout sur cellules provenant de ganglions lépromateux (328) " . La mise au point mentionne, en outre, " les inoculations réussies par K.R. CHATTERJEE (307) sur une race hybride particulière de souris noires à Calcutta (1958) " , celles de C.C. SHEPARD (346) dans les coussinets de patte de souris, enfin celles que firent MERKLEN, COTTENOT et GALLISTIN (335) à la patte de souris et du Hamster ... ". Il faudrait ajouter encore les cultures obtenues par REES (342) en 1964 sur les coussinets de pattes de souris, qu'il inocula à partir de lépromes.

Mais est-ce bien, en fin de compte, du B.H. qu'on a retrouvé, proliférant dans ces cultures de cellules, ou seulement l'une des nombreuses mycobactéries (304) (327) (341) connue jusqu'à présent pour être acido alcool résistante, elles aussi, et susceptible de masquer l'agent de la lèpre ? Il apparaîtrait qu'à cette question aucune preuve décisive n'apporte encore sa réponse puisque la conférence réunie à Washington par le Leonard Wood Memorial remettait à l'ordre du jour, en mai 1965 : " Le problème non résolu de la culture du *Mycobacterium Leprae* in vitro " (254).

Est-il possible de discerner une cause à cet impasse ?

Sans doute, le B.H. est il un germe particulièrement fragile, qui posséderait un métabolisme spécial, encore mal connu, (325), et qui pousserait seulement à des températures assez basses sur des milieux dont le pH est délicat à établir (272, p. 59). Mais, au-dessus de ces difficultés techniques qui pourraient bien, semble-t-il, avoir été résolues plusieurs fois malgré tout (272), il en existe une plus grande encore dont on n'est point venu à bout, et qui paraît, en vérité, représenter le véritable obstacle : c'est l'identification au B.H. du bacille cultivé. C'est l'impossibilité de répondre à cette question : " Le bacille acido-alcool-résistant que l'on vient de cultiver à partir du lépromateux est-il bien du B.H., ou seulement une autre bactérie ? ".

Pour résoudre ce problème, il faudrait tout d'abord pouvoir affirmer qu'au départ l'on a bien ensemencé du *Mycobacterium Leprae* et du *Mycobacterium Leprae* seulement. Rien n'est plus malaisé car les tissus lépromateux qui fournissent le B.H. peuvent aussi contenir d'autres mycobactéries très voisines : les bacilles commensaux ou paratuberculeux (*), également acido-alcool-résistant. Il faudrait ensuite démontrer qu'après une série de repiquages, l'on se trouve vraiment, en fin d'expérience, devant les colonies du véritable agent

*) Ce dernier terme fut proposé par MARMOREK à Londres, devant le Congrès International de la Tuberculose de 1961 (857, p. 35). Il fit fortune, et l'on s'en sert classiquement depuis pour désigner des bactéries morphologiquement très proches du B.K., mais non pathogènes. Toutefois, son utilité est contestée par plusieurs auteurs, et par PENSO (1949) en particulier, maintenant que ces mycobactéries sont répertoriées et ne forment plus un groupe indistinct.

Dans ce cas, le qualificatif " paratuberculeux " est à fortiori impropre à la biotaxie de la lèpre. C'est pourquoi certains ont plutôt cherché à distinguer des " Commensaux du Bacille de Hansen " (dont la classification est difficile, dont la nature est discutée) et des Bacilles lépreux que l'on croit bien connaître dans leur morphologie et leur pathogénie : *Mycobacterium Leprae humanum*, *Leprae murium*; etc... (437, p. 31). Encore l'expression " Bacilles Commensaux " n'a-t-elle une raison d'être que par l'embarras taxinomique qu'elle traduit bien, et par sa signification vague qui permet d'étiq- ueter avec prudence toutes les bactéries acido-alcool-résistantes que l'on a fait pousser en culture à partir de lépromes.

pathogène de la lèpre. Or : " Ce que nous appelons le Bacille de Hansen est une bactérie que nous ne connaissons que de vue, que nous n'avons jamais pliée à notre volonté de la cultiver, qui n'a pas de spécificité sérologique, qui n'a pas une pathologie expérimentale propre. Seule l'inoculation à l'homme de ce prétendu agent de la lèpre pourrait nous convaincre de sa véritable nature, au cas où il provoquerait chez l'homme inoculé des manifestations lépreuses. Mais cela, personne ne l'a fait, personne n'est sur le point de le faire ". (S'entend : des inoculations de bacilles virulents en culture car Mac KINLEY avait fait en 1939 cent quarante cinq tentatives d'inoculations à l'homme de broyat de lépreux qui demeurèrent négatives (333) (★).

Cette conclusion, PENSO, NOËL, BLANC et Soeur Marie - Suzanne la donnaient en 1957 (339). Hélas, les choses ont peu changé depuis sur le plan pratique. En effet, aucun des quatre tests bactériologiques principaux proposés pour différencier le bacille de Hansen en culture n'est formel : ni la digestion lente des bacilles de Hansen par la teigne des abeilles (311) (Test de Metalnikoff-Toumanoff), ni le test de Mitsuda-Hayashi, fait à partir de cultures bacillaires (339), ni le test de Chaussinand au noir Soudan (313), ni enfin celui de la digestion par *Galleria Mellonella*.

C'est pourquoi, si séduisantes que soient, dans leurs résultats, les tentatives d'inoculation ou de culture pratiquées récemment, aucune jusqu'à présent n'a su vraiment conclure, aucune, par conséquent, n'a pu être décisive.

Heureusement, d'un autre côté, sur le plan théorique cette fois, les progrès constants de l'immunologie et le perfectionnement des moyens d'étude morphologique permettent de découvrir peu à peu ce qu'il y a d'original dans la structure, dans le comportement du bacille de Hansen et dans les réactions qu'il provoque au sein des tissus. C'est par là que Microscopie Electronique et Immunologie conjuguées apporteront sans doute un appoint décisif aux moyens d'investigations bactériologiques habituels. C'est pourquoi l'on peut espérer que, bientôt, elles permettront de reconnaître formellement le B.H. sur des détails morphologiques et réactionnels, et que ces détails seront assez précis pour rendre inutile cette inoculation à l'homme, moralement insoutenable, et bien aléatoire dans ses réponses à long terme.

*) Ces expériences ne furent malheureusement pas les seules : Ainsi, de 1844 à 1858, DANIELSSEN procéda à des essais analogues sur lui-même et sur des volontaires. HANSEN l'imita, mais il fut poursuivi par une maladie d'abord réticente qu'il finit par convaincre de se laisser inoculer, et qui se ravisa après l'injection. Ce procès lui coûta son poste de Médecin-Résident à l'Hôpital de Bergen, en 1880 (358).

Plus tard, ARNING publia les résultats positifs qu'il aurait obtenu aux Iles Hawaï sur un détenu inoculé (résultats qui furent d'ailleurs contestés par la suite) (343, p. 287).

L'histoire de la thérapeutique et celle de la sérologie de la lèpre appartiennent à la fois à la clinique et à la bactériologie de la maladie. Aussi est-ce dans le cadre de ces deux disciplines que nous devons placer la brève étude que nous en faisons.

LES MEDICATIONS ET LES TRAITEMENTS.

Si un grand pas a été franchi, si par comparaison avec la siphiligraphie, l'on se trouve à l'ère du novarsénol-bismuth, il reste encore à trouver pour la lèpre l'équivalent de la pénicilline.

R. et M. Rollier

A propos de quelques acquisitions
thérapeutiques en Dermato-Vénéro-Léprologie
(672)

III - LES MEDICATIONS ET LES TRAITEMENTS.

Depuis l'antiquité jusque vers le milieu du XIXème siècle, la nature et la diversité des traitements employés montrent tout à la fois l'inefficacité de ces médications et la confusion qui rassemblait les dermatoses les plus diverses sous l'enseigne de la lèpre.

A - THERAPEUTIQUES DE L'ANTIQUITE AU XIXème SIECLE.

L'antiquité semble avoir surtout connu des mesures d'hygiène et de prophylaxie, mesures qui se résumaient à l'éloignement du malade et des objets qu'il pouvait avoir souillés, ou encore à des attitudes rituelles dictées par la superstition (7) (8) (9) (31) (117) (128). Ceci, toutefois n'empêchait pas qu'on essayât de nombreux remèdes, tant généraux que locaux. Sur ce point, l'Extrême-Orient se distinguait tout particulièrement par la variété de ses ressources (117) (131) qui allaient en Chine jusqu'à l'utilisation de l'acupuncture (117, p. 108) en passant par le camphre, au Japon surtout. Une de ces drogues cependant mérite qu'on l'isole et c'est l'huile de Chaulmoogra. Son utilisation par les populations de la côte Ouest de l'Inde se perd dans la légende : celle du monarque Rama qui régnait sur Benarès : Frappé de lèpre, et contraint d'errer dans les forêts, il mangea des fruits, des feuilles et des racines du " Kalow " et fut blanchi de son mal (42) (369) (403).

Qu'était-ce que ce " Kalow " ? Une flacourtiacée, sans aucun doute, mais laquelle ? Les hypothèses sont nombreuses, favorisées par les confusions linguistiques (368) (381).

Il semble bien cependant, d'après l'étude de Claude JARDIN (437) qu'il s'agissait de Taraktogenos Kurzii

C'est le Suçruta Samhita qui fit entrer la pharmacopée chaulmoogrique dans la réalité et dans l'histoire, puisqu'il prouva que les Birmans l'utilisaient déjà approximativement dès 600 ans avant J.C. (154). Seulement, ces derniers se seraient servi là d'extraits d'Hydrocarpus Wightiana qui croît encore aujourd'hui à portée et non du T. Kurzii qui n'est commun qu'en Assam (347) (376) (381). Si bien qu' " à l'origine légendaire est sans doute T. Kurzii et à l'origine historique H. Wightiana " (Claude JARDIN (347, p. 51)).

Encore ces points de vue sont-ils peut-être trop rigoureux car si l'on tient compte des distances sur lesquelles s'opéraient les échanges dans l'antiquité, et qui n'ont pas fini de nous étonner, il n'est pas impossible - loin de là - que les Malabars aient importé des graines de T. Kurzii, tandis que les gens d'Assam usaient de l'H. Wightiana. Ceci expliquerait pourquoi le substantif Hindi " Chalmoogra " servit à désigner aussi bien H. Wightiana que T. Kurzii (381) (347, p. 50).

Le " Chalmoogra " donc, se répandit sous des noms divers à travers toute l'Asie du Sud, de Ceylan au Cambodge, par le véhicule du bouddhisme (393).

Au Nord, par contre, son avance fut plus lente et il semble qu'il ne pénétra qu'au XVI^{ème} siècle seulement à l'intérieur de la Chine : celle-ci était sans doute trop bien retranchée derrière les bastions de sa médecine traditionnelle et bureaucratisée (147) (387) (396) (408). Il réussit cependant à s'implanter. A partir de là, il serait enfin passé au Japon qui l'aurait gardé sous le nom de " Tai-Fu-Shi " (altération du chinois " Ta-fang-tsé " : " semence de la grande maladie " (395) (347, p. 50)).

Vers la fin du VIII^{ème} siècle de l'ère chrétienne, le chalmoogra aurait également gagné, probablement en l'espèce de l'H. Wightiana, la Perse puis l'Arabie où les noms de Shalmoogra et de Chawul-Mongri auraient servi à le désigner (381) (391) (347, p. 50).

Dans ce même temps, le Moyen-Age Occidental et la Renaissance, eux, s'en tenaient, semble-t-il, aux prescriptions du Lévitique (211) dont ils accentuaient les attitudes péjoratives, poussés par la superstition religieuse qui les dominait;

Toutefois, les médecins de l'époque ne se dispensèrent point d'essayer sur leurs clients riches ou puissants toutes sortes de panacées, soit animales, soit végétales, qu'ils espéraient susceptibles d'enrayer le mal (131). Il n'apparaît pas, cependant, que ces thérapeutes aient employé les dérivés chaulmoogriques : Difficulté de se procurer ces denrées ? Ceci paraît douteux à une époque où les routes

des épices étaient ouvertes et activement exploitées. Ignorance ? Voici qui tendrait alors à révéler que l'Asie Mineure utilisa peu les Flacourtiacées. Autrement, comment admettre que des Facultés Européennes comme celle de Montpellier, très au courant de la médecine Arabe (382 bis), n'aient pas remarqué et utilisé ce précieux remède contre une calamité aussi redoutée que la lèpre, dans une thérapeutique qui leur eût assuré gloire et bénéfices ? Comment admettre aussi que les croisés, qui connurent la lèpre au Moyen-Orient, n'en aient pas apprécié le remède efficace, et ne l'aient pas ramené avec eux en Métropole ?

A partir du XVIème et du XVIIème siècle, les grandes explorations maritimes permirent d'étudier sur place les moeurs des populations indigènes que l'on découvrait dans les contrées prospectées. L'éventail de la pharmacopée Européenne s'en trouva augmentée de toutes les substances que l'on croyait voir employer à ces peuplades lointaines avec une efficacité que la mode renforçait. Jusqu'au XIXème siècle, nombreux parvinrent en France des rapports comme celui que GIBERT, par exemple, communiquait en 1848 à l'Académie de Médecine sur le succès de l'écorce d'Assacou parmi les Indigènes lépreux du Para (45). Cette méthode d'étude allait porter ses fruits puisqu'elle importa en Occident les huiles de Chaulmoogra.

Les huiles de Chaulmoogra en Europe.

La tradition admet communément que c'est MOUAT (161) (369), chirurgien de l'Indian Medical Service, qui fit connaître en 1854 à l'Europe l'huile de Chaulmoogra, que les Birmans lépreux extrayaient d'*Hydrocarpus Wightiana* ou de *Taraktogenos Kurzii* depuis plus de 2 000 ans. En réalité, Roxburg avait déjà signalé dès 1814 les vertus antilépreuses des huiles extraites de ce qu'il nommait " Chaulmoogra Odorata " (437) (410). Malheureusement, égaré par l'adjectif " odorata ", BROWN identifiait cinq ans plus tard cette flacourtiacée bénéfique à *Gynocardia Odorata* (364). Comme cette dernière espèce est absolument dépourvue de toute activité anti-lépreuse (437, p. 51 et 54), la méprise allait permettre d'utiliser jusqu'en 1900, sans pouvoir les contrôler rigoureusement, les mélanges indistincts d'huiles extraites de toute espèce de flacourtiacées actives ou inactives, et dont les effets thérapeutiques variaient énormément selon la teneur plus ou moins forte de ces mixtures en huiles efficaces. Evidemment, des falsifications diverses vinrent aggraver encore tout ceci, additionnant les coupages déjà douteux d'huiles hétéroclites dont la provenance était quelquefois même animale (361) (392) (405) (437, p. 51).

Comme on voit, rien n'était plus fluctuant que la qualité de ces huiles lorsqu'elles parvenaient en fin de compte aux cliniciens européens, et les résultats obtenus par ces derniers étaient d'une inconstance qui remplissait de perplexité (388). Pourquoi n'a-t-on pas alors abandonné complètement la thérapeutique, tout comme le firent DANIELSSEN (373) et HANSEN (383) eux-mêmes ? Parce que les praticiens qui exerçaient Outre-Mer découvraient déjà un peu partout, autant en Asie (*) qu'en Afrique (**) et en Amérique du Sud (***) (437, p. 51) (****), de nouvelles espèces de flacourtiacées curatives utilisées par les indigènes et qu'opérant sur les lieux mêmes de fabrication des huiles, ils vérifiaient et affirmaient leur valeur dermatologique ou anti-lépreuse (362) (363) (380) (401) (414) ; parce qu'aussi, lorsqu'ils étaient, par hasard, approvisionnés en denrées non frelatées, quelques confrères d'Europe obtenaient de temps à autre des résultats qu'on pouvait regarder comme spectaculaires à l'époque.

Bref, c'était le chaos.

Il fallut attendre la classification botanique de WARBURG (1893) (416), et les descriptions de DESPREZ (1900) (374) (375) pour découvrir la confusion de BROWN, et classer les flacourtiacées en espèces cliniquement actives ou non. La Physique confirma cette découverte en révélant que les huiles actives possédaient un pouvoir rotatoire (HIRSCHSON 1903 (386)), grâce à l'acide " gynocardique ", principe efficace, déviant la lumière polarisée (SCHINDELMEISER : 1904 (412)). A partir de 1905 enfin, POWER et ses collaborateurs publiaient l'analyse chimique des huiles extraites de T. Kurzii, G. Odorata, H. Wightiana et H. Anthelmintica (404).

L'historique de Claude JARDIN (437, p. 50 à 55) relève des communications faites :

*) Sur les espèces asiatiques suivantes :

Hydrocarpnus Anthelmintica	(Extrême-Orient) (437, p. 50)
- - - castan	(Birmanie) (368) (437, p. 51)
Asteriastigma Macrocarpa	
Hydrocarpnus inebrians ou Wigtiana	(Ceylan) (415) (437, p. 51)

* *) Sur en Afrique :

- le " gorli " des Bambara et des Peuhl (372)
- le caloncoba glauca du Cameroun (398) (402)

* * *) Et au Brésil :

Carpotroche Brasiliensis (401).

* * * *) Isidor DYER expérimentait avec succès depuis le début du siècle une huile de Chaulmoogra à la Colonie lépreuse d'Iberville, en Louisiane, qui devait être le berceau de la LEONARD WOOD MEMORIAL FOUNDATION (205, p. 292 à 299).

Dès lors, il fut possible de fabriquer et d'expérimenter rationnellement les huiles de Chaulmoogra. En 1908 apparaissait l' " Antiléprol " Bayer, mélange d'esters éthyliques principalement tirés d'H. WIGHTIANA (369) que DREYER et ENGEL BEY essayèrent avec succès (60) (437) (377) (391).

Malgré tout, les vertus curatives de l'huile de Chaulmoogra ne s'affirmèrent vraiment qu'à la Grande Guerre avec HEISER en 1914 (384) puis Sir LEONARD ROGERS (406) (407) qui expérimenta en 1916 les savons à l'acide hydnocarpique. Parallèlement, HEISER (369) MERCADO (369) (399) HENRY (385) et COLE (370) en améliorèrent la connaissance chimique et l'assimilation par adjonction d'huile camphrée en injection I.M.. A partir de ce moment là, la faveur de ce produit ne cessa plus de croître, pour être à son maximum entre 1930 et 1940 où il constitua la seule arme thérapeutique contre la lèpre (369) (394). Malheureusement, au fur et à mesure que l'on en prenait l'expérience et que les statistiques s'accumulaient ces huiles décevaient beaucoup d'espairs. Bien sûr, malgré ce qu'on a pu en dire dès 1942 (394) (397) (409) (413), leur efficacité est certaine, et l'on a même prouvé ultérieurement qu'elle agissait en stimulant le système reticulo endothelial (382) (389) (*). Seulement, cette efficacité nécessitait pour apparaître de très fortes doses qu'il fallait étaler sur une administration mixte, mi I.M., mi I.V. (368) (378) (379) (394). Enfin, elles se révéleraient moins actives chez les individus à peau claire. L'on s'aperçut qu'en administrations abondantes les huiles de Chaulmoogra pouvaient provoquer des accidents d'intolérance parfois graves (**). La désaffection qui survint de la sorte pour cette thérapeutique qui vieillissait ouvrit tout naturellement l'ère des sulfones, au moment même où COCHRANE (366) et CHATTERJEE (365) rejetaient, comme étant inapproprié, le traitement à l'anatoxine diphtérique que l'on tenta, en désespoir de cause, vers cette époque sur quelques Hanséniens, à la suite des travaux de COLLIER et M. KEAN (371).

*) BUU HOÏ pense que les dérivés chaulmoogriques auraient également une action directe : comme les acides gras ramifiés auxquels ils appartiennent, ils entrent probablement en compétition biochimique avec les structures lipéides du Bacille de Hansen.

**) " L'introduction dans l'organisme de fortes doses de ces produits non saturés entraîne des effets secondaires dont BUU-HOÏ et RATSIMAMANGA ont montré qu'ils étaient dus avant tout à la toxicité propre de la double liaison ". BUU HOÏ (659, p. 1085).

B - LA CHIMIOTHERAPIE :

THERAPEUTIQUE ANTILEPREUSE CONTEMPORAINE

I - LA SULFONE-MERE et ses DERIVES.

1) La D.D.S. -

L'histoire de la Chimiothérapie antilépreuse commence en 1908. Cette année là, FROMM et WITTMANN synthétisèrent la (bis amino - 4 Phenyl) Sulfone, qu'on devait par la suite appeler encore : Diaphényl sulfone ; diamino-dyphenyl sulfone ou D D S ; 1358 F ; Avlosulfon ; Disulfone enfin (435). Tout d'abord, les premières expérimentations sur l'animal firent davantage apparaître la toxicité de ce produit que son efficacité antibactérienne, de sorte qu'il fut aussitôt abandonné (394) (418).

C'est seulement en 1937 que simultanément, FOURNEAU TREFOUËL et leurs collaborateurs en France (433) (434), BUTTLE et son équipe en Grande Bretagne (419) (420) reprirent la synthèse de la D D S . Ils l'expérimentèrent ensuite in vivo et in vitro. On l'essaya chez l'homme enfin (448) : partout le Sulfone-Mère révéla sa remarquable efficacité contre Streptococcus Pyogenes. Mais sa toxicité, nettement plus élevée que celle d'autres antibactériens utilisés pour la même cause, le fit rejeter à nouveau dans l'ombre (437, p.344 et 345) ainsi que le dérivé acétylé qu'on en avait tiré, le Rodilone , cependant moins dangereux (434).

En 1939, Noël RIST (450) et ses collaborateurs (452) découvrirent à l'Institut Pasteur de Paris l'efficacité in vitro et in vivo de la D D S dans la Tuberculose expérimentale du lapin, du cobaye et des oiseaux. De plus, la D D S semblait active sur des rats infectés au M. Avium (451) (452) (453).

Malheureusement les doses efficaces qu'il eût fallu employer chez l'homme (30 μ g par ml) restaient trop dangereuses (347, p. 128) (423) pour en permettre l'utilisation en médecine.

Au cours de l'année 1939, Noël RIST lui-même instruisit de ses travaux un Chimiste des Laboratoires Parke et Davis venu visiter l'Institut Pasteur de Paris. Ce chercheur, aussitôt rentré en Amérique, en rendit compte à sa firme, et celle-ci frappée par l'intérêt de cette nouvelle, décida de fabriquer la D D S avec les dérivés

qu'on lui connaissait déjà, d'en chercher de nouveaux, et de les expérimenter à grande échelle (448).

Parmi ces dérivés, FELDMAN, HINSHAW et MOSES (427) distinguaient dès 1940 le groupe des glucosulfones-sodium (Promin et Promanide) et plus particulièrement la Promin . Ils signalèrent que celle-ci possédait une efficacité particulièrement satisfaisante sur la tuberculose miliaire lente du cobaye, alliée à une toxicité modérée. En 1941 COWDRY et RUANGSIRI (424) montraient qu'elle était active sur la lèpre murine, bien qu'à doses élevées, et l'année même, les Laboratoires Parke et Davis chargeaient FAGGET de l'expérimenter sur des lépreux humains au sanatorium - léproserie de Carville, en Louisiane (394) (418) (437, p. 128) (448) . FAGGET ne publia ses premiers résultats qu'en 1943 : on sait combien ils furent encourageants et comment ils stimulèrent la synthèse d'autres dérivés disubstitués que nous retrouverons plus tard (437) (426) . Ces découvertes successives qui devaient bouleverser si fort le pronostic de la lèpre, ne reçurent cependant pas aussitôt, au moins en médecine humaine, l'accueil qu'elles méritaient (*) : on se méfiait : tant de choses s'étaient dites et imprimées sur la toxicité des sulfones . Sans doute des praticiens aussi éminents, aussi audacieux que GAY-PRIETO et CONTRERAS introduisaient-ils les sulfones en Espagne dès 1945 (437) (428) ; mais il fallut malgré tout attendre les années 1948-1949 pour que, sous l'impulsion de COCHRANE et de ses collaborateurs (421) (422), puis de LOWE et SMITH (445) leur emploi se généralisât partout (**) et que la production de la D D S devint industrielle.

Ceux-ci, en effet, démontraient qu'à des doses assez faibles, la Sulfone-mère était tout à la fois efficace et relativement tolérée, et cela aussi bien par voie orale qu'en injection de suspension huileuse (445) (514) (515).

Leurs conclusions furent appuyées par de nombreux travaux qui contribuèrent à codifier ce double mode d'administration. Parmi ces travaux il convient de citer plus particulièrement ceux de FLOCH et DESTOMBES (1949) (429) (430) et (1950) (431), MOLES-WORTH et collaborateurs (1949) (447), SCHNEIDER (1950) (455) BROWNLIE (417), LOWE (1950) (444), TZANCK et DAGUET (1950) (458), DRICOT (1951) (425) et WADE (1951) (459).

*) En Médecine Vétérinaire, au contraire, la D.D.S. fut utilisée dès 1940 à la suite des travaux de Mc EWEN et de ses collaborateurs (446).

* *) Y compris derrière le rideau de fer, où la D.D.S. réapparut en 1951, comme antilépreux cette fois, après avoir servi à traiter la gangrène gazeuse au cours de la seconde guerre mondiale (437, p. 128).

Alors seulement l'usage de la sulfone-mère se répandit à travers le monde, et ce produit devint ce qu'il reste encore aujourd'hui : l'agent de lutte le plus puissant de la pharmacopée antilépreuse, " le traitement de base de la lèpre " (394, p. 12).

Pourtant - nous sommes en 1949 - la D.D.S. présentait l'inconvénient de s'éliminer rapidement. Qu'elle se prit par voie parentérale ou qu'elle fut absorbée par la bouche, elle provoquait un clocher sulfonémique qui suivait l'administration de la dose et décroissait rapidement ensuite. Il y avait là un sérieux problème thérapeutique qui entravait la médecine de masse en pays endémique, problème qui fit activement rechercher pour la sulfone-mère un mode de préparation qui rendit son élimination moins rapide, et son administration en prises suffisamment espacées pour être compatibles avec la discipline des indigènes, et celle des lépreux en traitement, dissimulés à la société.

C'est alors qu'en France SCHNEIDER et Melle REYROUX (1950) (457) mirent au point une suspension de D.D.S. dans un mélange à parties égales de Chaulmoograte d'éthyle et d'Huile de Chaulmoogra. On demanda à LAVIRON, LAURET, SCHNEIDER (1951), (443), MONTESTRUC, LE SAGET et BERDONNEAU (449). GATE (436), LAVIRON, LAURET et Cl. JARDIN (438) (440) (441), d'expérimenter cette solution. Tous en démontrèrent l'action retard. Une injection bi-mensuelle I.M. était désormais suffisante.

Ceux qui espéraient une action conjuguée de la sulfone-mère et de l'Huile de Chaulmoogra furent déçus (432) car il fut évident que cette dernière se comportait comme un simple véhicule médicamenteux retard. Toutefois, la nouvelle préparation comportait d'immenses avantages : l'on obtenait toujours une sulfonémie régulière entre les injections et l'on pouvait même constater que la sulfone-mère était mieux tolérée sous cette forme injectable (432) (440) (441). C'était déjà la thérapeutique idéale des campagnes de masse (347) (439). Pourtant, les recherches qui se poursuivaient sur les suspensions retard allaient déboucher sur un nouveau progrès : LAVIRON, LAURET, KERBASTARD et Cl. JARDIN (442) : SCHNEIDER, Cl. JARDIN, JONCHERE, RAUD, TATE, PRIOLET et CHAVANNE (456) prouvèrent que le soluté isotonique de Cl Na renfermant 2‰ de carboxyméthylcellulose stable était supérieur au Chaulmoograte d'Éthyle, car il permettait une injection mensuelle unique avec une tolérance locale à la D.D.S. encore améliorée.

Ainsi, à partir de 1959, les léprologues possédèrent avec ces suspensions retard, deux armes très efficaces qu'ils emploient aujourd'hui couramment, et qui leur ont enfin permis de mener avec succès des campagnes de masse.

2) Les dérivés de la Sulfone Mère.-

Restait l'autre grand inconvénient de la D D S : sa toxicité. Généralement bien supportée, la diamino-diphenyl sulfone provoque néanmoins chez un certain nombre de sujets - et cela quels que soient son mode d'administration et son conditionnement - des accidents d'intolérance : des anémies hémolytiques (466) (479) par exemple et surtout des manifestations réactionnelles lépreuses qui peuvent être aussi redoutables que l'Erythème noueux (491) (506) (541). C'est pourquoi, toujours à la recherche de corps moins toxiques et plus maniables, des études parallèles à celles que l'on poursuivait sur la D D S permirent d'isoler, puis d'expérimenter, les dérivés di- et mono-substitués de ce produit. Elles aboutirent également à la découverte d'autres médicaments antilépreux, non sulfoniques, dont certains possèdent une grande valeur thérapeutique. Ces produits sont à l'heure actuelle fort nombreux : plusieurs milliers. Aussi ne choisirons-nous, pour en faire brièvement l'historique, que les plus connus, ceux qui ont réellement retenu l'attention après essais encourageants sur l'homme.

a) - Les dérivés disubstitués.

Ils furent obtenus en bloquant les deux fonctions aminées de la molécule de D D S (347, p. 131) (483) qui est secondairement libérée au niveau du tractus digestif après injection. L'hydrolyse en est facilitée par l'alternance de l'acidité gastrique et de la basicité intestinale (418, p. 150) (494) (496) (535).

- LA PROMIN (Diamino-4-4' diphenylsulfone - N-N' diglucosesulfonate de sodium), ou Promanide ou Sulfone d'Angeli ; 501 P Siegfried ; Sulfona ; Preconase ; Protomin.

Nous avons vu que la Promin fut la première de ce groupe à être utilisée, puisque FAGET l'essaya dès 1941. Comme elle présentait l'inconvénient de s'éliminer vite et de nécessiter une injection I. V. quotidienne (*) les travaux continuèrent sur d'autres dérivés administrables par voie buccale et possédant une moindre toxicité. C'est ainsi qu'apparurent :

- LA DIASONE (disodium-formaldéhyde-sulfoxylate de D. D. S., ou sulfoxone sodique, ou Diamidin.

*) En I. M. elle provoque de sérieuses anémies hémolytiques (418, p. 347).

Mise au point par les Laboratoires ABBOTH (520) puis par SAH (526) et MORALES (513) en 1943, elle fut expérimentée sur l'homme par FAGET (485) et par MUIR (514).

L'on trouva qu'elle était efficace mais qu'elle donnait des dermites allergiques (485).

- LE SULFETRONE (Para di (phenyl-N-Propylaminophenyl) sulfone-tetrasulfonate de sodium, ou Solapsone, ou 3.668 R.P., ou Nevotrone, ou Sulfonazina, ou Recotrone (437, p. 134) est commercialisé en France sous le nom de Cimedone.

Il fut préparé par GRAY et HENRY en 1936 (499) puis par BUTTLE et ses collaborateurs en 1938 (467). HARKNESS et BROWNEE (502, a et b) puis WHARTON (538) l'essayèrent chez l'homme. Depuis, de nombreuses études ont démontré son efficacité et sa très bonne tolérance (475) (505) (507) : elle provoque seulement des manifestations mineures (erythèmes, céphalées, allergies), curables par le bicarbonate de soude (DAGUET (477)). Ce serait le meilleur dérivé di substitué de la D D S, et pour Cl. JARDIN (437, p. 136), seul son prix de revient élevé l'empêche de supplanter la Sulfone-mère en thérapeutique courante.

b) Les dérivés monosubstitués.

Dans ce groupe, l'on s'est efforcé de modifier l'action pharmacodynamique de la molécule de D.D.S., tout en lui conservant son activité. Pour cela on bloque seulement une de ses deux fonctions aminées (437) (534).

Parmi les quelques vingt dérivés actifs in vivo sur le bacille tuberculeux que SMITH, JACKSON et BAUER ont examiné, trois seulement restent actifs in vivo (529) : l'exosulfonyl, l'hydroxyethyl-sulfone et la Sulfone Cilag.

- L'EXOSULFONYL (4-succinylamino-4'-aminophenylsulfone); 1 500 f. ; succinylsulfone.

Il fut préparé dès 1941 par FOURNEAU et TREFOUËL (495) puis par Eli LILLY (484) et MIURA (511) en 1942. A Cayenne, FLOCH et ses collaborateurs l'ont essayé sur des lépreux. Cette sulfone agirait directement par sa molécule mais elle serait éliminée chez l'homme à 90 % dans les urines (418, p. 352).

- L'HYDROXYETHYLSULFONE (4-hydroxyethylamino - 4' - aminophenylsulfone), ou H.E.S., ou 1087 MM.

Elle fut étudiée par SMITH et ses collaborateurs (530) puis par FLOCH et LECUILLER sur les lépreux (493).

Elle provoquerait des réactions lépreuses, bien que dix fois moins toxique que la D.D.S. dont elle ne posséderait pas toutefois l'activité sur les mycobactériacées, encore que ce point semble discuté (476) (529).

- LA SULFONE CILAG (4-carboxymethylamino-4'-amino-diphenylsulfone); Ciloprime; Sulfone Cilag. Elle fut synthétisée chez Cilag (474).

En médecine humaine, BROWNE l'utilisa par voie orale (464) et RAMANUJAN l'administra en injections (522).

Aussi efficace que la D.D.S. (530) elle s'est montrée parfois dangereuse.

c) Les Sulfones substituées sur le noyau.

(La 2, 2'-DIHYDROXY-4, 4'-DIAMINODIPHENYLSULFONE). Mise au point dès 1950 (461) elle a donné dans la lèpre humaine des résultats encourageants (DHARMENDRA, CHATTERJEE, BOSE (481).

Pourtant, elle est actuellement délaissée en raison de son efficacité inégale, et de sa synthèse difficile qui la rend trop coûteuse (437, p. 140).

LES SULFONES SULFAMIDES -

Elles sont représentées, elles, par deux corps intéressants :

- La PROMACETIN. (sel de Sodium 2 - N-Acethyl-sulfamyl-4-4'-diaminodiphenylsulfone), ou Acétosulfone, ou Disulfone.

Préparée par BANKS et ses collaborateurs (518), l'Acétosulfone fut essayé contre la lèpre par JOHANSEN en 1950 (504). Agissant par effet propre et sans libération secondaire de D.D.S., elle serait peu toxique (525) (540). Malheureusement, l'on découvrit qu'elle éliminée à 75 % dans les fèces elle était également peu active (489) (490) (493).

- Le PROPIOSULFONE.

Le Propiosulfone enfin est le sel de sodium de la 2-N-propionylsulfamyl-4-4' diaminodiphenylsulfone. Il offrirait sur le précédent l'avantage d'être mieux absorbé par le tractus intestinal.

d) Autres dérivés de la D.D.S.

- Le DI-ATOXARGENTIQUE.

Il fut mis au point en 1953 par TZANCK, BASSET et SALOMON (537).

Il semble agir sur les mycobactériacées par une hydrolyse qui libère la molécule de D.D.S., mais son intérêt serait bien modéré dans la lèpre (524).

- Les DERIVES CHAULMOOGRQUES de la D.D.S.

L'on esaya de réunir les avantages du Chaulmoogra à ceux de la Sulfone-mère. Ainsi apparurent les dérivés chaulmoogriques de la D.D.S. Parmi ceux-ci COCHRANE et BUSHBY en ont retenu deux dans leur ouvrage " Leprosy in Theory and Practice " paru en 1964 (a, p. 352 et 353).

C'est tout d'abord l'HYDNOSULFONE (Di-hydnocarpyl - 4 - 4' diaminodiphenylsulfone).

Il fut étudié par DHARMENDRA et CHATTERJEE en 1955 (480).

Son mode d'action ne semble pas encore vraiment éclairci. Essayé sur des lépreux intolérants à la D.D.S. il aurait donné des résultats encourageants (418, p. 353).

C'est ensuite un DERIVE HYDROCHAULMOOGRYLE de la D.D.S. à propos duquel GATE publiait aussi, en 1952 (497) et en 1957 (498) des conclusions satisfaisantes. Il consiste en la conjugaison d'une D.D.S. et d'un acide chaulmoogrique hydrogéné.

3) Les composés apparentés à la D.D.S. -

Parmi les composés apparentés à la D.D.S. enfin,

Le 4, 4' DIAMINODIPHENYLSULFOXYDE ou D.D.S.O., continue de présenter un intérêt thérapeutique certain.

Synthétisé en 1937 (437, p. 165), il fut tout d'abord étudié par RAIZISS et ses collaborateurs (521) d'une part, par BUU-HOI, RATSIMAMANGA et PACALLI d'autre part (471 bis). Après l'avoir expérimenté sur les rongeurs (659), BUU HOI demanda au Congrès de Madrid qu'il fut essayé contre la lèpre (468) (469) (659). L'expérimentation clinique débuta dès 1953 au Viet-Nam sur une vaste échelle. En 1955 BUU-HOI estimait déjà que les résultats étaient " suffisamment encourageants pour faire adopter le D.D.S.O. pour la chimiothérapie de masse au même titre que les thiocarbanilides ... " (659, p. 1094). Un peu plus tard, LAVIRON essaya aussi, avec son équipe, ce composé à l'Institut Marchoux de Bamako : il confirma en 1957 les conclusions optimistes de BUU-HOI (442). De nombreux travaux suivirent, établissant les remarquables avantages de ce produit comme médicament antilépreux : bon marché, et moins toxique que la D.D.S., il s'avéra tout aussi efficace (470) (471) (442) (465) (478) (536). Et ceci d'autant plus que BUU HOI et ses collaborateurs démontraient en 1957 que l'activité du D.D.S.O. était également

potentialisée par son association avec la Dialide, et qu'on pouvait l'administrer en suspensions huileuses retard (659, p. 1094). Ainsi, Claude JARDIN pouvait dire en 1961 (437, p. 166) : " Les résultats thérapeutiques [en] sont aussi bons qu'avec les sulfones, et il paraît établi que l'avantage majeur de la D.D.S. sur le D.D.S.O. réside dans son antériorité ".

4) Mode d'action -

Le mode d'action de la D.D.S. et de ses dérivés est encore mal connu. Tout ce qu'on sait de façon certaine, c'est qu'un groupe aminé libre est nécessaire à leur efficacité (517), et que cette efficacité résulterait d'une double action directe et indirecte sur les mycobactéries.

- Action directe .

Travaillant sur le B.K., WOOLEY (542) pensait en 1952 que les sulfones, médicaments bactériostatiques et non bactéricides, agissaient selon un processus analogue à celui des sulfamides: les sulfones inhiberaient la croissance bactérienne par compétition avec le P.A.B. au niveau de la membrane cellulaire (482) (533). Seulement, l'activité des sulfones ne tiendrait pas à ce seul mécanisme. En effet, depuis les communications de SAVIOTTI sur le B.K. en 1947 (527) et celles de NAYLOR en 1958 sur le *Mycobacterium Phlei* (516), il est apparu que la D.D.S. et ses dérivés pouvaient, en plus, réduire la consommation d'oxygène des mycobactéries, soit directement en agissant sur leur métabolisme, soit indirectement, en freinant par compétition l'oxydation de l'hémoglobine réduite du sang (486).

Les choses apparaissent plus complexes encore au niveau du *Mycobacterium Leprae* (437, p. 151).

A la suite d'un traitement sulfoné, on voit ordinairement le bacille de Hansen intra-cellulaire se modifier radicalement : il se fragmente, ou revêt une forme granuleuse semblable par son aspect à celles qu'on retrouve chez un malade résistant (512) (515). Etait-ce là un processus de lyse, définitif, anéantissant le bacille dont les produits libérés amèneraient la réaction lépreuse ? (510). Ne s'agit-il pas plutôt de formes résistantes transitoires du bacille ?

A ces questions, les études infrastructurales de Mc FADZEAN et VALENTINE fournirent la réponse (476) : En 1959, ces auteurs publiaient les photographies de *M. Leprae* murium qu'ils venaient d'examiner au microscope électronique. Ils démontraient que par cette méthode d'investigation, il devenait possible de mesurer valablement le degré de viabilité des mycobactéries. Ces travaux, repris en 1960 sur le *M. Leprae* cette fois, incitèrent REES et VALENTINE

à conclure que les fragmentations des bacilles léprogènes étaient l'image de leur lyse et non de leur transformation en formes résistantes.

La dégénérescence ainsi observée coïnciderait avec la destruction des enveloppes bactériennes (MALFATTI et JONQUIERES 1953 (508)). Si l'on joint ces constatations aux travaux qu'ADLER et ses collaborateurs ont faits sur les sulfones (500) (501), il est permis de penser que ces dernières possèdent sur le bacille de Hansen une action directe qui est létale et pas seulement bactériostatique.

Malgré ces études, le mécanisme d'action directe des sulfones recèle encore bien des obscurités. C'est ainsi qu'on ignore toujours sous quelle forme le *Mycobacterium Leprae* est vulnérable à la D.D.S. Pour certains, les bacilles en parasitisme intracytoplasmiques seraient atteints, (et les travaux de MITSUDA (510), de SOUZA-ARAUJO (531), PLANET et coll. (519) appuient cette hypothèse). Pour d'autres, au contraire (487), les sulfones agiraient uniquement sur les bacilles extra cellulaires : sous l'effet de ces médicaments, les bactéries seraient libérées dans les milieux extra-cellulaires. Elles y seraient exposées à certaines substances inhibitrices du liquide interstitiel (MILLAR (509), lesquelles pourraient bien être ces lipoprotéines que HANKS et GRAY isolèrent du plasma en 1954 (326) (418, p. 357 et 358).

- Action indirecte -

Les sulfones possèdent une activité indirecte, qui est inhibée par de trop fortes concentrations sanguines. A des doses convenablement modérées, elle se manifesterait sur l'ensemble du Système Reticulo-Endothélial qu'elle stimulerait (462) (437, p. 52), et l'aptitude phagocytaire des macrophages serait augmentée (472) (539). Enfin, dans la lèpre lépromateuse, les sulfones entraîneraient, au niveau des cellules lépreuses, des modifications métaboliques nuisibles à la multiplication intracytoplasmique des bacilles, et à la formation de globi (463) (473) (523) (532).

II - AUTRES ANTILEPREUX.

A côté des sulfones et de leurs dérivés, l'on a étudié, puis utilisé un certain nombre d'autres produits chimiques en raison de leur toxicité plus faible bien qu'ils fussent, à quelques exceptions près, moins actifs ou qu'ils développassent davantage de résistance.

1) Les DERIVES de la THIOUREE.

Presque tous, à l'heure actuelle, sont des Thiourées substituées, dont beaucoup possèdent une carrière commune : d'abord utilisées contre la tuberculose, elles furent ensuite, par extrapolation, versées dans la thérapeutique antilépreuse.

a - Les Thiocarbanilides.

Le 1906 CIBA ou D.P.T. - Il est certainement l'un des plus actifs, et le plus couramment employé. Appartenant aux thio-carbanilides, c'est un dérivé de la diphénylthiourée encore appelée Thiocarbanile; SUMMIT 1906 ; D.P.T.; Ciba 15.095-E; Thiambutosine.

Il fut distingué par MAYER et ses collaborateurs dès 1941 (577) (591) (611), pour son activité antifongique et sa faible toxicité. Ses qualités étaient confirmées en 1946 par JOUIN et BUU HOI (589), en 1953 par MAYER EISMAN et KONOPKA (612). Il ne fut cependant employé comme tel que dans l'Est Africain (418). C'est seulement en 1955 que BUU HOI et ses collaborateurs (470) signalèrent sa valeur comme antilépreux. L'année suivante, DAVEY et CURRIE (523) affirmaient qu'il possédait une activité égale à celle de la D.D.S. sans en avoir les effets toxiques fréquents. Ses qualités furent dans la suite reconnues un peu partout dans le monde au cours de nombreux travaux (544) (557) (559) (560) (564) (580) (581) (598) (613) (614) (616) (621) (622). S'il n'a pas supplanté la D.D.S. c'est qu'il développe généralement une bactériorésistance après deux ou trois ans d'application (394) (562). Le choix des doses et celui du mode d'administration de la Thiambutosine suscitèrent bien des tâtonnements. Mais finalement SCHMIDT, TRIPOD (625 bis) (625 ter) marquèrent au S 35 et au C 14 le 1906 S U qu'ils firent ingérer per os. Ils démontrèrent alors que ce produit n'était plus absorbé par la muqueuse intestinale au-dessus de 1 gr. 50, ce qui nécessitait une augmentation du nombre des prises orales au cours de la journée, ou bien encore une administration par voie parentérale. Ces constatations permirent à LANGUILLON d'établir un traitement optimum conduit en deux temps : durant la première année, l'administration sous forme de suspension huileuse de D.P.T. en injections I.M., remplacée l'an d'après par une thérapeutique exclusivement per os, destinée à éviter les abcès de dépôt qui pourraient, sans cela, apparaître aux lieux des piqûres à partir de la seconde année (594).

b - Les Thiosemicarbazones.

Dans cette nombreuse famille, le composé qui demeure le plus intéressant est sans doute :

- Le T.B.I. (ou amithiozone; Conteban; Thioacetazone; Thiace-tazone; Thiomizid; Livazone; etc... (418, p. 358) (437, p. 193), (437, p. 202).

Distingué par DOMAGK (575) (576) pour son activité tuberculostatique (576), il fut employé simultanément contre la tuberculose (583) (610) et contre la lèpre (584) (605) (623) (624) (632) (643). Il s'avéra que l'efficacité du T.B.I. sur cette dernière maladie était comparable à celle des sulfones au cours de la première année (623) surtout dans les formes tuberculoïdes (437, p. 200) et les douleurs névritiques (613 bis). Malheureusement, il apparut que cette activité baissait ensuite, développant des résistances après deux ou trois

ans (437, p. 200). De 1953 à 1957, LAVIRON et ses collaborateurs administrèrent avec succès le T.B.I. en suspension dans l'huile de Chaulmoogra à des malades intolérants ou résistants aux sulfones (599 bis) (599 ter). Malgré tout, l'on a signalé des intolérances relativement fréquentes allant jusqu'aux réactions lépreuses, même lorsque le T.B.I. était employé à faibles doses, ce qui rend délicat le maniement de ce produit. Tout ceci a fait que ce médicament n'a pu vraiment se maintenir dans les thérapeutiques lépreuses de base (437, p. 200) (582) (600) (603) (606) (615).

En 1949, SPINKS (639) attirait l'attention sur un composé voisin :

- Le T.B.III (Thiosemicarbazone de l'aldéhyde P-ethylsulfonylbenzoïde) : Subathizone ; Ethizone Hertz.

D'abord essayé dans la tuberculose expérimentale (583) il fut ensuite employé par SAGHER et BRAND contre la lèpre avec une efficacité comparable à celle du T.B.I. (624). Il fut cependant abandonné à cause des accidents oculaires qu'il aurait provoqués (588).

- Mode d'action.

L'on sait aujourd'hui que les Thiosemicarbazones possèdent un spectre d'activité assez étroit, puisqu'en dehors des mycobactéries, elles n'atteignent que certaines espèces de streptocoques et de diplocoques, et seulement à une concentration élevée (608).

De nombreux travaux tendent à montrer que les Thiosemicarbazones agissent à la fois directement et indirectement :

- Directement, ces produits, qui sont tuberculostatiques (644), fausseraient le métabolisme normal d'oligo-éléments comme le cuivre et BUU HOÏ pensait en 1954 qu'ils le faisaient peut-être par un mécanisme de chélation (553).

Seulement comme SCHRAUFTATTER dès 1950 (633, a et b) a publié des résultats concernant l'action in vitro d'un grand nombre d'antibactériens sur les métaux lourds, et que ces résultats sont venus en contradiction avec les constatations précédentes, le processus analysé par BUU HOÏ reste encore incertain. D'un autre côté d'après TIRANARAYAN, VISCHER et BRUHIN 1959 (641), l'Amithiozone posséderait aussi une action directe sur la synthèse des acides nucléiques, portant sur la purine.

- Indirectement enfin, les thiosemicarbazones stimuleraient la phagocytose in vitro et in vivo, comme on l'a montré pour le T.B.I. (607) (625).

c - Les Sulfamides - Retard.

CHORINE en 1936 et en 1942 (555), puis FLANDIN (579) ainsi que FAGET et ses collaborateurs (578), semblent avoir étudié les premiers, avec le 1.162 F l'action des sulfamides retards dans la lèpre expérimentale humaine. Depuis, la plupart de ces composés soufrés ont été tour à tour essayés sur la maladie de Hansen de façon systématique, mais avec un bonheur plus ou moins grand (437, p. 190 et 191) (629). Il est désormais classique de citer à ce propos les travaux qu'ALLER-ATUCHA (543) publia dès 1945 en Argentine sur le Sulfathiazol lui-même (*) et ceux qui furent effectués ensuite sur deux de ses dérivés, l'un sodé par de SOUZA LIMA (638) en 1945 au Brésil, l'autre cinnamylidenique par PAULUCCI (617) à Buenos-Aires en 1947. En 1948 enfin, LAVIRON et SCHNEIDER (601) démontraient au Congrès de la Havane que le dérivé cinnamylidenique possédait une efficacité remarquable, supérieure à celle du Sulfathiazol sodé auquel ils l'avaient comparé. Malheureusement, ce composé présentait des inconvénients marqués : réactions fébriles (634), administration difficile par voie I.V., élimination trop rapide, action trop lente (626) ; autant de défauts qui ne permirent pas de concurrencer les sulfones alors à leur apogée : pour cela il fallut attendre l'apparition parmi les antilépreux d'un nouveau sulfamide :

- La SULFAMETOPYRAZINE (Sultirène) - Celle-ci mérita dès son apparition une place particulière pour son efficacité réelle, qui en ferait encore aujourd'hui l'un des bons médicaments de la lèpre (629). Il appartenait à SCHNEIDER, LANGUILLON et CLARY de le tenter sur des lépreux et d'en codifier la thérapeutique (629)(630). " C'est, narrait-ils en 1959 (629), l'observation fortuite faite en novembre 1957 par l'un de nous [627], de l'amélioration remarquable d'un cas de tuberculose aiguë par la Sulfametopyrazine qui fut à l'origine de l'étude des traitements de la lèpre par ce nouveau sulfamide ". Ces auteurs publiaient à ce moment les premiers résultats qu'ils venaient d'obtenir en clinique humaine avec la Sulfametopyrazine après un an d'expérimentation. Ils montraient que ce sulfamide s'avérait très actif dans la forme lépromateuse, et plus encore dans le type tuberculoïde (627). Et cette efficacité apparaissait en quelque sorte renforcée indirectement par une tolérance " absolument remarquable " : dès les premières expérimentations, ni SCHNEIDER ni ses collaborateurs ne purent constater - nous les citons - " le moindre symptôme d'intolérance digestive, cutanée ou autre ". Fait plus important encore, aucun malade n'a présenté de réaction lépreuse pendant toute la durée du traitement (onze mois pour neuf d'entre eux ...) " (629).

Ces conclusions allaient être aussitôt confirmées à Saïgon par LITALIEN et son école en 1961 (604), et par BASSET à Dakar (549). Elles se sont maintenues jusqu'à présent, si bien que l'on considère généralement aujourd'hui le Sultirène comme aussi efficace que la D.D.S. et moins toxique (596). Il fut tout d'abord absorbé seulement par voie orale. Mais dès 1960 SCHNEIDER, LANGUILLON et

*) Ou Thiazomide.

leurs collaborateurs s'attachaient à étudier son administration sous la forme d'une suspension aqueuse retard injectable qui devait permettre de l'utiliser en thérapeutique de masse (630) (631).

- La 2,4 DIMETHOXY-6-SULFANILAMIDE 61-3-DIAZINE, ou Sulfadimethoxine, ou Madribon.

L'étude clinique de ce sulfamide fut commencée en 1960 avec CONTRERAS DUENAS, TARABINI et leurs collaborateurs (640) (657). Elle a fait depuis l'objet de nombreux travaux qui se sont poursuivis principalement en Argentine et à l'Institut Marchoux de Bamako jusqu'à ces dernières années (548) (558) (592) (609). Il apparut de la sorte que le Madribon avait une action antilépreuse et une tolérance semblables à celles du Sultirène. C'est ainsi que le traitement permettrait une très bonne régression des léprides comme des ulcérations, et qu'il pourrait être poursuivi même pendant la phase réactionnelle, ce qui ferait de la Sulfadimethoxine aussi un précieux médicament contre la lèpre (594).

Actuellement, deux autres sulfamides encore retiennent l'attention des cliniciens de l'Institut Marchoux à Bamako en raison de leur efficacité appréciable et de leur bonne tolérance. Il s'agit du RO-4-4393 et de l'Acetylsulfametoxypyrazine (597).

- Le N' (5,6 DIMETHOXY-4-PYRIMIDINYL) SULFANILAMIDE, ou RO-4-4393, ou Sulforthomidine, ou Fanasil.

Les premières expérimentations cliniques de LANGUILLON (569) (593), LANGUILLON et CLARY (599) ont permis de considérer ce sulfamide produit par Roche en France comme un médicament efficace à la dose orale de 1 gr. 50 par semaine en une prise, sur toutes les formes de lèpre, et principalement sur le type tuberculoïde. La tolérance serait satisfaisante malgré des réactions lépreuses qui sembleraient toujours possibles mais qui resteraient mineures.

- L'AMINO-4-BENZENE SULFONAMIDO)-2 METHOXY-3 PYRAZINE, ou 11.070 R.P. (Rhône Poulenc), ou F I 5978 (Farmitalia), ou LB 014 (Bouillet), ou Kelfizine.

Ce produit est surtout utilisé dans la lèpre sous sa forme acétylée : le (N-1-acetylsulfanilamido)-métoxy-3-pyrazine; (ou Acetylazyde, ou Acetylkelfizine, ou 11070 R.P. Specia).

La Kelfizine, actuellement produite par les Laboratoires Bouillet, fut synthétisé en 1959 par les chercheurs de la société Farmitalia (613 bis). Mais c'est seulement en 1965 que SCHNEIDER et LANGUILLON (628) publièrent les résultats qu'ils venaient d'obtenir avec ce produit sur les différentes formes de la bacilliose Hansénienne. Ils en constataient tout à la fois, et la grande activité antilépreuse (547) (554) (613 bis) (642), et l'exceptionnelle tolérance à la dose de 2 grs 50 par voie orale, en une seule prise hebdomadaire. L'on a

relevé, en outre, que la demi-vie de la Kelfizine dans l'organisme serait la plus longue connue parmi les produits utilisés jusqu'à ce jour (618, a et b). Ces qualités pourraient bien donner à ce composé pour l'avenir une place importante dans la thérapeutique antilépreuse de masse, place qu'il a déjà acquise dans un grand nombre d'autres maladies infectieuses (569).

- Mode d'action.

Le mécanisme d'action habituel des sulfamides, qui faussent le métabolisme de croissance bactérien par un processus de compétition moléculaire, est trop connu pour qu'il soit opportun que nous y revenions en détail.

Il nous paraît nécessaire de souligner ici l'importance que prennent les sulfamides retard dans la pharmacopée antilépreuse. Leur efficacité réelle, leur tolérance que l'on ne cesse d'améliorer, leur activité étalée dans le temps par une demi vie prolongée dans l'organisme sont autant de qualités qui justifieraient cette ascension. Ainsi, il ne serait pas étonnant de voir les dérivés sulfamidés supplanter peu à peu la D.D.S. dans la thérapeutique de masse, à mesure qu'on perfectionne leurs avantages.

d) Les Ethylmercaptans.

Parmi les Ethylmercaptans divers qui furent essayés dans la lèpre, il en est deux qui attirent encore l'attention en raison de leur intérêt.

- C'est d'abord l'ETHYLPHOSPHATE DE SODIUM (ou E.T.)

Il aurait été primitivement étudié par DEL PIANO dans la tuberculose expérimentale de la souris (1953) (573) chez qui il n'est actif que par voie orale. DEL PIANO, toujours, aurait essayé ensuite l'E.T. dans la tuberculose humaine avec des résultats satisfaisants (571) (572). A la suite de BERTACCINI (551), il entreprit d'étendre l'application de l'Ethylphosphate au traitement clinique de la lèpre (574), et constata des résultats plus rapides que ceux obtenus avec la D.D.S., et sans réaction lépreuse.

- C'est ensuite l'ISOPHTALATE de THIOETHYLE (ou E.T. I. P. ; Etisul ; Ditophal).

Il fut aussi d'abord employé comme tuberculostatique par DEL PIANO (570) (573) suivi par DAVIS, DRIVER et leurs collaborateurs (566) (568), ainsi que par SOLOTROWSKY et coll. (635) (636) (637).

Son essai dans la lèpre humaine fut préconisé par MUGAVIN, mais son odeur désagréable, et la crainte qu'il soit hydrolysé en trop grande partie dans l'estomac (418, p. 360) représentait deux

obstacles. DAVEY et HOGERZEIL (1959) (565) parvinrent à les tourner en utilisant le grand pouvoir d'absorption du Ditophal (545, a et b) : ils l'essayèrent sous forme de crème à 70 % qu'ils appliquèrent ou firent appliquer mutuellement aux malades en friction dorsale, à raison de trois fois la semaine (*). L'efficacité de l'Etisul se montra réelle puisqu'après les premiers traitements l'on constata un abaissement très net de l'indice bactériologique tissulaire, et la fonte des lèproumes (560) (602). Malheureusement, cette action était nulle sur les lèpres anciennes, et transitoires dans les autres, l'Etisul induisant des bactériorésistances, surtout s'il est employé seul (418, p. 360), (561) (565) (587) (620). Aussi fut-il recommandé de l'utiliser seulement comme adjuvant (418, p. 361) (565).

- Mode d'action.

Après les travaux de DAVIS et DRIVER (566) (567), il semblait déjà que l'Etisul agissait directement, et non pas indirectement par stimulation du système réticulo-endothélial. Mais c'est seulement en 1961 que JAMISON et PALMER (586), en marquant le Ditophal appliqué en friction, purent suivre son devenir :

Une fois administré, il traverse rapidement la peau. Il est d'abord concentré en six heures dans les mastocytes. Puis la radioactivité devient maxima au niveau des lésions lépreuses, dans les cellules épithélioïdes, et dans les glandes sudoripares enfin, ce qui suggère que le produit s'élimine par la sueur.

Mais que sait-on de son action intime sur les Mycobactéries ?

L'Etisul agit sur les bacilles tuberculeux intracellulaires (567) " qui se développent dans les macrophages en cultures de tissus ; ce fait présente un intérêt majeur, à priori, dans la lèpre où le parasitisme intracellulaire est bien connu " JARDIN (437, p. 209).

Au niveau même du Bacille, on ne sait encore exactement s'il agit par compétition, en bloquant les métabolismes bactériens de méthylation ou de thiométhylation comme semblent le montrer les travaux de DAVIS et DRIVER (566) (567) (418, p. 361). Il est certain en tout cas que les mycobactéries sont altérées puisque leur coloration au Ziehl se labilise sous l'influence du Ditophal (619).

2) La 2, 4'-DIAMINO-5-THIAZOLYLPHENYLSULFONE (ou Promizole, ou Thiazolsulfone).

Ce produit des Laboratoires Parks et Davis occupe une place particulière dans la classification chimique des antilépreux

*) L'on a préparé depuis l'E. T. I. P. sous forme liquide dosé à 96 %.

puisqu'il s'agit d'une sulfone, mais d'une sulfone apparentée aux dérivés de la Thiourée (437, p. 192). Il fut synthétisé en 1945 par BAM-BAS (547 bis). Après avoir révélé son efficacité comme tuberculostatique (646) (650), il fut étudié et expérimenté dans la lèpre par FAGET et ses collaborateurs en 1946 (645), Sir ROSS (651), JO-HANSEN et ERICKSON en 1947 (649). L'activité antilépreuse de ce produit est certaine, mais elle n'apparaît qu'à des doses élevées en administration prolongée. Ceci le rend peu maniable, principalement à cause de son activité goîtrigène (647) (648) car il ne semble pas susciter de réactions lépreuses.

- Mode d'action -

Il est encore mal connu, car on ne sait si ce produit agit comme une sulfone ou comme une Thiourée substituée (437, p. 192).

3) Le MACROCYCLON.

C'est un dérivé du détergent commercial appelé " Triton W R 1339 ". Il fut sélectionné en raison de son activité tuberculeuse, découverte fortuitement chez la souris par CORNFORTH, HART, NICHOLLS, REES et STOCK (653) (654). En 1957, REES et VALENTINE le trouvaient efficace contre le *M. Leprae murium* (658)

Il fut donc essayé en thérapeutique humaine dans la tuberculose pulmonaire (652) puis dans la lèpre (657). Bien toléré, ne provoquant seulement qu'une hyper-cholestérolémie (652), il se montra malheureusement décevant. Ce produit néanmoins est intéressant parce qu'on a pu élucider en partie, chez l'animal où il est efficace, la façon dont il atteint les mycobactéries intracellulaires par action indirecte.

Les expériences de LOVELOCK et de REES (656) ont conduit ces auteurs à penser que le Macrocyclon était concentré dans le cytoplasme des histiocytes macrophages où il déplacerait ensuite les éléments lipidiques les plus hydrophobes des mycobactéries intracellulaires qu'il rendrait ainsi vulnérables à la digestion histiocytaire.

Mais, par ailleurs, en travaillant sur le B.K., HART et REES (655) ont pensé qu'en dehors de ce mécanisme indirect le Macrocyclon procèderait aussi par action directe, bactériostatique, qui apparaîtrait lors de la multiplication active des mycobactéries.

III - LES THERAPEUTIQUES ANNEXES.

Nous avons étudié jusqu'ici les produits chimiques spécifiquement antiléprieux dont l'action s'exerce tout spécialement contre le mycobacterium leprae.

Nous resterions incomplets si nous ne rappelions au passage les thérapeutiques annexes dont on entoure ces médicaments antiléprieux pour pallier leur toxicité, et particulièrement les réactions lépreuses parfois redoutables qu'ils suscitent chez les patients en traitement. Cette thérapeutique "de cortège" a fait l'objet de nombreuses et patientes recherches qui se poursuivent encore maintenant (666) (672). Elle comprend de très nombreux produits et ceux-ci sont tellement divers que dans la revue qu'il fit en 1959 sur le traitement des réactions lépreuses, LECHAT (666) les a classés en seize groupes que nous énumérons rapidement pour mémoire :

Antipyrétiques, dérivés antimoniés (670), trivalents, et surtout pentavalents (Fouadine (675) Anthiomaline) ; ; Vitamines (surtout K (667) (668), B¹ B¹² (671), PP (664)) ; Chlorpromazine ; hormones (principalement l'A.C.T.H. et la Cortisone dont ERICKSON aurait signalé le premier l'effet dans la réaction lépreuse (663) (666) ; Antihistaminiques, préconisés par MOM (669) Van BREUSEGHEM (676) DAGUET (662) et déconseillés par COCHRANE (660) sauf dans les dermatites (666) ; alcalinisants (Bicarbonate de Soude (673) ; sels et métaux (en particulier : Calcium I.V.) ; transfusions de sang total de plasmas hétérologue et homologues, de Subtozan, de sérum physiologique en concentrations diverses, d'eau distillée ; sérothérapie et vaccinothérapie ; médications de choc (abcès de Fixation pratiquée par CRUZ (661) (666) ; antitoxine diphtérique préconisée par COLLIER et Mc KEAN (371), SALOMÃO et MARIANO (666) (674) ; antibiotiques (*) ; produits divers tels que la Procaïne à 2 % en perfusion ; Alcool à 20 % en injections intra-veineuses ou intra artérielles dans l'érythème noueux lépreux (666, p. 38), l'Hyaluronidase en injections locales ; le Salicylate de soude, l'Ephédrine dans les névrites lépreuses. A cette longue liste, qui est loin d'être exhaustive, il faut ajouter encore les antipaludéens de synthèse préconisés par MERKLEN et RIOU (668 bis), dans le traitement de l'Erythème noueux lépreux.

Chacune de ces médications antitoxiques a ses partisans et ses détracteurs, ses moments de faveur et de déclin. Les dérivés pentavalents de l'antimoine font cependant exception, car ils sont assez largement employés à côté de la D.D.S. en raison de leur efficacité contre les réactions lépreuses. Il reste malgré tout qu'à l'heure actuelle chaque clinicien de la lèpre choisit dans cet arsenal

*) En particulier les antibiotiques antituberculeux, tels que Streptomycine et I.N.H. (288, p. 36).

l'adjuvant qui lui paraît le mieux adapté à la thérapeutique antilépreuse qu'il applique, et ceci contribue encore à augmenter la variété des traitements utilisés dans le monde contre la maladie de Hansen (*).

Ce bref paragraphe consacré à l'histoire de la pharmacopée antilépreuse (**) nous amène à formuler deux constatations en forme de conclusion :

- En premier lieu, la diversité même des médicaments employés contre la bacilliose hansénienne montre à l'évidence que si tous ces produits sont valables suivant les cas, aucun jusqu'ici n'est véritablement satisfaisant, aucun ne constitue la " *terapia magna* " leprae dont parlait BUU HOÏ (659) et à laquelle est accroché le sort de quinze millions de lépreux. En conséquence, un traitement antilépreux se résume rarement aujourd'hui à l'administration d'un seul médicament. Il se compose, dans l'immense majorité des cas, de plusieurs éléments dont chaque léprologue ajuste empiriquement le choix et la posologie en fonction de la sensibilité et de la tolérance de chacun de ses malades.

Ainsi, l'on peut dire qu'il existe actuellement autant de traitements contre la Lèpre que de Hanséniens, car la thérapeutique idéale, constamment active et bien tolérée, reste encore à trouver.

Il serait pour cela bien précieux de connaître la façon la plus efficace d'atteindre le *Mycobacterium Leprae*, et c'est ici que vient la seconde constatation :

- L'étude que nous en avons faite à mesure nous montre combien nous savons finalement peu de choses certaines sur le mode d'action des médicaments antilépreux. Certes, l'on voit bien que certains frappent directement les bacilles eux-mêmes, que d'autres agissent indirectement en stimulant le S.R.E., et que d'autres enfin utilisent les deux processus à la fois. Mais les mécanismes précis demeurent souvent ignorés, car leur étude exigerait de connaître très finement et très complètement les altérations anatomiques du B.H. et aussi les réactions, provoquées par les traitements, des cellules parasitées.

C'est ici que semble capital l'emploi du microscope électronique désormais complété par les techniques histochimiques : en effet, celui-ci représente actuellement le seul moyen d'analyser les structures intimes du B.H. et des bactériophages. Il est, par conséquent aussi, le seul qui nous permette de déceler en détail et de fixer sur micrographies les transformations morphologiques particulières, les modifications dans le comportement des B.H. intra-cellulaires ou dans les processus de phagocytose qui sont induites par un médicament donné. Nous avons vu comment de cette façon le microscope

*) En réalité, il n'a pas exagéré de dire que tout a été essayé dans la Lèpre, de l'Huile de foie-de-morue à l'Ergot de seigle en passant par le Chou (437).

**) Nous avons excepté volontairement de cette énumération les thérapeutiques particulières qui sortent du cadre de ce sujet, telles que l'orthopédie, la mécano-thérapie (COCHRANE (a) (288, p. 61).

électronique a déjà pu contribuer à établir ce que l'on sait du mode d'action de la Sulfone mère et de ses dérivés.

Utilisé systématiquement, il donnera certainement d'intéressants résultats dans l'étude d'autres médicaments.

En examinant l'infrastructure de la " Cellule Léprouse " il est devenu possible de se renseigner simultanément sur le comportement des colonies bactériennes accumulées en globi dans son cytoplasme, et sur la valeur des défenses cellulaires.

C'est pourquoi, de tous les produits pharmaceutiques, ceux qui s'attaquent aux bacilles intra-cellulaires devraient tirer un bénéfice particulier des techniques infra-microscopiques. Or, précisément, ces produits possèdent le mode d'action théorique le plus rentable, puisqu'il permet d'atteindre ces réservoirs de bacilles que sont les globi.

Parvient-on à guérir réellement des hanséniens grâce aux thérapeutiques actuellement utilisées, une fois corrigée leur toxicité ?

Il est difficile de répondre affirmativement car la lèpre vraie est une infection dont l'évolution se fait à long terme. Les rechutes tardives et les récides lointaines sont toujours à craindre malgré les traitements, et réservent des surprises. Toutefois, sauf pour les cas rebelles et les terrains hyperergiques, il est possible d'obtenir généralement la " négativation " des malades. Celle-ci survient assez rapidement en Europe Occidentale. Elle est plus longue en zone d'endémie, (de l'ordre de six mois à deux ans). Mais elle permet de rendre finalement à la liberté des patients, alors même qu'ils sont encore en traitement, et moyennant une surveillance régulière : n'étant plus disséminateurs de bacilles, ces derniers cessent, en effet, d'être contagieux et sont, par conséquent, sans danger pour les Communautés (*).

Grâce à la chimiothérapie, les lépreux reçoivent donc maintenant l'espoir, ordinairement concrétisé, de pouvoir réintégrer la Collectivité au bout de quelques temps. Ceci représente dans leur vie psychologique et matérielle, un progrès tel qu'il justifie à lui seul les traitements actuels.

Il reste malheureusement à faire comprendre cette nouveauté à la société pour qu'elle reçoive avec confiance ces lépreux sans qu'ils aient à cacher leur mal. Et ce n'est pas là le moindre des obstacles à surmonter...

*) En effet, le " blanchiment " nécessite, entre autre, que les frottis de mucus nasal, et ceux fait sur la peau en plusieurs endroits à la fois, soient bactériologiquement négatifs depuis au moins six mois. (295) (394, p. 19).

L'IMMUNOLOGIE

A LA RECHERCHE D'UNE SPECIFICITE

" Au premier sens du mot, immunologie signifiait scien-
 " ce de l'immunité. Toutes les constatations faites sur
 " les propriétés humorales acquises après présentation
 " dans l'organisme de substances variées conduisent à
 " étendre son sens : l'immunologie devient l'étude de tou-
 " tes les manifestations où entrent en jeux antigènes et
 " anticorps. Bien plus : ce conflit est susceptible, non
 " pas de protéger, mais de provoquer des accidents de
 " sensibilisation. "

S/
 Faquelle (R.) Barbier (P.)

Préface à la 2° édition :

Eléments d'Immunologie générale.

(à la mémoire du Pr. P. Gastinel)

(743)

A - RAPPEL TERMINOLOGIQUE.

En 1877, RAYNAUD annonçait que le sérum des génisses ayant subi l'inoculation de la vaccine semblait posséder un effet anti-infectieux (859). Mais c'est seulement onze ans plus tard qu'HERICOURT et Ch. RICHET (775) parvenaient à montrer comment le sérum provenant de malades précédemment atteints de staphylococcémie possédait un pouvoir protecteur contre cette maladie.

Une Nouvelle discipline scientifique était née : l'immunologie.

Elle fut rapidement étoffée par de nombreux travaux qui découvrirent que d'autres maladies infectieuses pouvaient conférer au sérum des convalescents un pouvoir antivirulent ou antitoxique homologue (691)(692)(705).

On sait que l'immunologie demeura toutefois limitée à l'étude des protections sériques engendrées par les maladies infectieuses jusqu'aux travaux de CALMETTE en 1894 (703), de BORDET en 1898 (699) et de CHISTOVITCH en 1899 (720). L'on s'aperçut alors qu'il existait un nombre considérable d'éléments capables d'induire la production d'anticorps circulants solubles dans le sérum, tout comme le faisaient les bactéries et les virus. Par opposition à ceux-ci, DETRE-DEUTSCH donna le nom d'antigènes à ceux-là (729) De la sorte, l'immunologie devint la science des conflits antigènes-anticorps, et plus seulement celle de l'immunité acquise.

L'ALLERGIE .

On se souvient que les travaux de KOCH (790), faits en 1890 sur le Cobaye tuberculeux, puis ceux de VON PIRQUET (700) (854) sur la vaccination et la revaccination variolique, ont conduit à définir un état d'hypersensibilité à manifestations retardées auquel VON PIRQUET donna en 1910 le nom d' "Allergie" (★) pour marquer qu'il s'agissait là d'un état différent de celui où se trouvent les organismes neufs.

Depuis, de nombreux travaux ont montré que la traduction histopathologique primordiale d'une allergie réside dans l'afflux de cellules lympho-plasmocytaires aux environs de l'allergène injecté (900).

(★) ἄλλος : autre ξργον : réaction (755, p. 36).

C'est autour des capillaires du derme, dont la circulation entravée provoque des microthromboses, que se concentrent principalement les lymphocytes. Le nombre de ces derniers s'accroît in situ par de nouveaux apports ou par mitoses locales (742). Une réaction histiocytaire survient ensuite qu'on rend, avec les microthromboses, responsable des phénomènes nécrotiques secondaires. L'infiltration granulocytaire et l'extravasation sanguine apparaissent enfin.

L'on sait maintenant que les cellules lymphoréticulaires à vie longue se comportent comme les supports essentiels de l'hyper-sensibilité à lecture retardée (LANDSTEINER et CHASE (797)(798)(799)(706), GOWANS (768), WAKSMAN (900), HALPERN (769), et HALPERN et Coll. (770). Tout se passe comme si les antigènes étaient d'abord concentrés dans le cytoplasme des macrophages qui les transfèreraient ensuite aux cellules lymphoréticulocytaires par l'intermédiaire d'un "Transfer Factor" entrevu par LAWRENCE (800), et de nature encore inconnue. Tout se passe encore comme si ces dernières, impressionnées par une information intracellulaire sélective (704)(*), élaboraient alors des anticorps qui ne passeraient pas dans le sérum mais demeureraient liés aux cellules originelles. Ce serait des "anticorps sessiles" nécessitant un support plasmique que l'on oppose aux anticorps sériques, circulants. La sensibilité retardée serait donc le fait des anticorps sessiles (encore que l'on admette présentement l'existence possible d'anticorps circulants en trop faibles quantités pour être séparés et détectés de façon sûre par nos méthodes en cours). Toutefois, "on n'est pas encore en mesure, disait TURK en Novembre 1967, de préciser actuellement si l'immunité cellulaire et l'hypersensibilité de type différé sont dues au même phénomène, ou à des mécanismes différents mais de même nature" (893).

A côté de cette réaction locale, siégeant au point d'injection, la réinoculation peut provoquer une réaction focale qui est un phénomène congestif à distance sur une zone d'évolution bacillaire de primo-infection. Elle peut enfin provoquer une réaction générale qui serait due à la libération de métabolites toxiques à partir du foyer de réaction locale : l'hyperthermie en est le symptôme le plus constant (743, p. 338).

Cette forme de lutte qu'entreprend l'organisme contre l'agresseur (Bactérien ici) et révèle l'allergie peut se conclure de trois façons :

- 1 - L'on peut voir la destruction totale de cet agresseur par les macrophages.
- 2 - L'on peut assister au contraire à l'invasion de l'organisme, vaincu par l'agent bactérien.
- 3 - Ailleurs enfin, on constate l'établissement d'un état d'équilibre entre l'hôte et l'agresseur qui demeure vivant. Tout se passe alors comme s'il y avait là une tolérance mutuelle,

*) La théorie de la sélection clonale de BURNET est actuellement très discutée (702).

maintenue et prolongée par un complexe cellulobacillaire, avec apparition d'une hypersensibilité retardée : c'est l'état de prémunition qui semble appartenir aux infections à mycobactéries entre autre.

L'HYPERSENSIBILITE.

Le mot " hypersensibilité " fut employé, comme beaucoup de termes immunologiques, pour désigner bien des choses différentes. Aussi croyons-nous devoir rapporter ici le sens précis que lui donne actuellement une majorité de spécialistes, pour la clarté de ce qui va suivre.

" Sous le vocable d'hypersensibilité, nous englobons, dit FASQUELLE (743, p. 320) tous les phénomènes qui témoignent de la réactivité d'un organisme déjà alerté aussi bien les phénomènes habituellement classés dans l'anaphylaxie que dans l'allergie."

En d'autres termes, l'hypersensibilité, c'est donc l'ensemble des manifestations biologiques, locales et générales, déclenchées par un agresseur déterminé que l'hôte a probablement rencontré, antérieurement, et contre lequel il va réagir.

L'ANAPHYLAXIE .

Dès 1839, MAGENDIE constatait qu'une première injection d'ovabulmine était bien supportée par des lapins qui présentaient cependant à une réinjection du même produit, des accidents paroxystiques souvent mortels. Dans la suite du XIXème siècle, d'autres auteurs rapportèrent des résultats analogues survenus au cours de leurs expérimentations (743, p. 321).

Malgré cela, c'est en 1901 seulement que se précisèrent les notions d'anaphylaxie, au retour de la croisière désormais célèbre que Ch. RICHET et PORTIER firent aux îles du Cap-Vert sur le Yacht d'ALBERT Ier, Prince de MONACO.

Nous rappèlerons simplement, car le fait est bien connu, comment les deux hommes de science, impressionnés par les lésions urticantes que les physalies infligeaient aux pêcheurs, résolurent de préparer un sérum anti-congestif, et comment, à la seconde inoculation de venins-tests qu'ils firent à leurs animaux d'expérience ils obtinrent non pas l'immunisation espérée, mais au contraire des accidents immédiats, paroxystiques, généralisés et mortels (856). Cet état d'hypersensibilité, ils ne pouvaient mieux le désigner en 1902 que par le nom d'"Anaphylaxie" (*) (856).

(*) ἀνά : contraire de φύλαξις : Protection. (755. p. 49).

L'anaphylaxie, c'est en effet " l'état d'hypersensibilité spécifique d'un sujet qui, ayant reçu une injection préparante d'une substance sensibilisante, après un temps de latence de huit jours à trois semaines présente à la suite d'une deuxième injection dite déchaînante de la même substance des accidents immédiats " (743, p.321).

Ces accidents sont à la fois généraux et locaux (*). Ils sont dûs à la présence d'anticorps libres circulants sériques dans l'organisme préparé. Ces anticorps rentrent en conflit immédiat avec l'antigène qui les a suscités lors d'une injection déchaînante : on peut les administrer à un sujet neuf qui réagit alors à l'injection déchaînante comme s'il s'était lui-même trouvé en contact avec l'antigène.

Bien qu'elles aient été trop souvent brouillées dans une confusion de termes, l'on voit tout ce que l'allergie et l'anaphylaxie représentaient de différences dès l'origine de leur découverte : Si la première traduit une forme d'immunité, la seconde reste, elle, le contraire d'une protection.

Depuis la fin du siècle dernier, l'une et l'autre ont été l'objet d'une multitude de travaux passionnés qui ont abouti à l'immunologie moderne. Celle-ci considère actuellement que tout se passe comme si l'hypersensibilité retardée, produite par des anticorps liés aux tissus, conférerait seulement une immunité partielle. Cette dernière ne serait que le premier stade de l'immunité classique attachée à des anticorps circulants contenus dans le sérum des sujets préparés et transmissibles aux sujets neufs. Il semble que l'immunité partielle favoriserait toujours l'immunité complète.

B - PREMIERES APPLICATIONS A LA LEPRE.

Depuis les découvertes de DANIELSSEN et de BOECK, de HANSEN et de VIRCHOW, la lèpre attirait l'attention des praticiens du monde entier. Et l'on peut dire sans exagérer qu'elle fut réellement à la mode dans le premier quart du XXème siècle. Il est peu de grands noms de la bactériologie qui ne soient attachés vers cette époque à son étude ou à la culture de son bacille.

*) Au contraire du phénomène d'ARTHUS (677) qui se présente comme un état d'hypersensibilité spécifique à manifestations rapides mais essentiellement localisées.

Ainsi, tout naturellement, cette maladie suscita très vite de multiples recherches immunologiques (724).

Depuis HANSEN, l'on s'efforçait avec acharnement de cultiver le *Mycobacterium Leprae*. L'enjeu était d'une importance extrême : Isoler le bacille en souches pures, c'était peut-être obtenir un vaccin, et ranger à plus ou moins brève échéance la lèpre parmi les maladies infectieuses en voie de disparition (828)(832).

Dès 1904, Rost (866), fabriquait une léproline, c'est à dire un extrait essentiel de bacilles à partir de cultures provenant de lépromes(*). Il tenta de l'utiliser aussitôt dans le traitement, puis la vaccination antilépreuse (867)(868)(693).

Seulement les résultats obtenus ne répondirent pas à l'espoir que l'auteur avait mis, et, par surcroît, les cultures de ROST furent discutées dans leur nature. Toutefois, de BEURMANN et GOUGEROT (694) constataient en 1910 qu'une injection sous cutanée de léproline de Rost entraînait des manifestations allergiques locales focales et générales intenses chez les hanséniens. Ils préconisèrent un " léproline-diagnostic ", dans le même temps que MANTOUX et PAUTRIER mettaient au point une " intradermoréaction à la léproline " (815).

La léproline de ROST, comme toutes ses pareilles présentait l'inconvénient d'être tirée de souches bactériennes dont l'identité avec le *Mycobacterium Leprae* était contestable. Le doute fut aggravé par l'irrégularité et l'inconstance trop grande des résultats que l'on obtint avec cette léproline (778)(882). C'est pourquoi BABES et BUSILA (684) essayèrent comme antigène lépreux des extraits étherés de lépromes. C'est pourquoi aussi, GOUGEROT (766) dans ses tentatives de vaccination, remplaçait en 1913 la léproline par des broyats de lépromes que l'on appela par opposition " Lepromine ". (Cette distinction de terme devait semble-t-il être consacrée bien plus tard seulement par le Congrès de Tokyo, qui en recommanda expressément l'observation en 1958) (288) (295) (884 p. 172).

Désormais, préparée de diverses façons mais toujours à partir de lépromes broyés, la lépromine allait fournir le matériau antigénique de base aux principales réactions immunologiques que l'on a décrites dans la lèpre.

*) Le mot de " Léproline " fut calqué sur celui de " Tuberculine " (288, p. 40) (295).

C - LES REACTIONS DE MITSUDA ET DE FERNANDEZ -HISTORIQUE :

Parmi ces réactions, celle que décrivit Mitsuda est assurément la principale. Elle l'est du point de vue historique d'abord, et du point de vue théorique ensuite car elle reste encore aujourd'hui comme un pivot autour duquel gravitent tous les travaux à la recherche d'un critère immunologique qui soit spécifique de la bacilliose hansénienne : elle reste en effet le seul témoin commode du potentiel de réactivité d'un organisme lépreux.

En 1916, MITSUDA mentionnait dans un journal japonais que 0,1 cc. d'émulsion bouillie, faite de nodules lépreux excisés, donnait en injection intradermique une réponse généralement positive chez les adultes contaminés, les sujets sains, et dans les cas de lèpre maculo-anesthésique. Mais les réponses étaient négatives dans les formes lépromateuses (829) (*).

Comprenant l'importance de ces constatations ce même auteur décrivait en 1919 le test à la lépromine (830). Celui-ci consistait en l'injection de 0,1 ml d'une lépromine qu'Hayashi décrivait comme un broyat de lépromes, pris sur un malade avant traitement, riches en bacilles, ne comprenant que le tissu lésionnel, stérilisé à l'ébullition ou l'autoclave, et mis en suspension dans l'eau physiologique phéniquée (849, p. 26). La lecture se faisait vers la quatrième semaine et devait, pour être positive, trouver un nodule au point d'inoculation.

Ce test fut rapporté en 1924 au Congrès International de Strasbourg (831) et diffusé dans les années suivantes (774) (831).

En 1940, FERNANDEZ (745) découvrait que la réponse tardive décrite par MITSUDA était précédée d'une manifestation précoce, survenant en 24 à 48 heures, avec formation d'une zone d'œdème et d'érythème au point d'inoculation. Cette réaction n'apparaissait pas, non plus que celle de MITSUDA, chez les sujets lépromateux (L'on a montré depuis qu'elle indique un état préexistant d'hy-persensibilité aux constituants du Bacille de Hansen) (808) (810).

Les réactions de MITSUDA et de FERNANDEZ apparaissaient comme des tests uniquement qualitatifs. Pour avoir leur pleine valeur, il aurait fallu qu'ils soient aussi quantitatifs. Seulement

*) Une traduction de cette expérience fut donnée la même année par HAYASHI à l'International Journal of Leprosy (829).

on rencontrait là une difficulté majeure : la disparité des lépromines utilisées. Trop de facteurs variables entraient dans la composition de celles-ci pour ne point modifier leur pouvoir antigénique d'une préparation à l'autre : richesse en bacilles, déperdition ou dénaturation bactérienne lors des manipulations, etc... De plus, on montra que les tissus hôtes, prélevés dans les biopsies et mis en suspension avec les bacilles, avaient un pouvoir antigénique propre (889) (850).

C'est pourquoi, de 1941 à 1947, DHARMENDRA s'efforça de préparer une lépromine uniquement à partir des bacilles acido-alcoolo-résistants, séparés des tissus par extraction chloroformique, repris par l'éther, et recueillis après centrifugation (730) (731) (732) (733) (734) (849).

La méthode de Dharmendra marque le début des lépromines dites " standardisées " (808). Malheureusement, l'extraction par solvant modifiait la suspension d'antigène et donnait en fin de compte une lecture plus tardive et plus faible.

Dans le même moment, FERNANDEZ et OLMOS CASTRO (749) tentaient de conserver intactes les structures bacillaires : ils les séparaient des tissus lépromateux par centrifugation, et augmentation du poids spécifique du milieu ambiant qui amenait les corps bactériens en surface. La tension superficielle du liquide surnageant recueilli était alors abaissée par addition d'alcool, et l'on en obtenait le culot bactérien après une dernière centrifugation.

Il s'agissait bien là de suspensions microbiennes. Mais la déperdition bacillaire était telle que le procédé fut peu employé. (849).

Comme on voit, les deux techniques que nous venons d'examiner présentaient de graves inconvénients.

C'est pourquoi WADE décida en 1953 (896) de revenir à la lépromine de Mitsuda-Hayaski, améliorée et uniformisée toutefois par une technique de préparation plus rigoureuse : mélange de prélèvements faits sur plusieurs cas et provenant de plusieurs points du corps ; biopsies ne comportant que des lépromes à l'exclusion des tissus adjacents ; contrôle de l'indice bactériologique et pesée avant la stérilisation par ébullition ou autoclave, broyage, suspension dans un soluté physiologique à raison de 20 ml. par gramme de tissus, filtration puis adjonction de phénol à la solution filtrée qui est ensuite scellée en ampoule. Le résidu, rebroyé, remis en suspension dans un soluté physiologique à raison de 10 ml par gramme et filtré à nouveau est récupéré.

La méthode de Wade avait l'avantage de ne pas faire abandonner la lépromine de Mitsuda-Hayashi, largement utilisée puisqu'elle avait fait ses preuves, mais au contraire de régulariser sa

valeur antigénique et d'en rendre la lecture plus facile et plus sûre.

Aussi est-ce cette méthode que recommandèrent CHAUSSINAND dès 1956 (272) (714) puis MONTESTRUC au Congrès de Tokyo en 1958 (288, p. 40) (295) (891). MONTESTRUC demandait en outre qu' " un laboratoire central prépare une lépromine standard dont les échantillons pourraient être fournis aux chercheurs sur leur demande afin de permettre la comparaison avec leur propre préparation.

Cette lépromine pourrait être préparée en quantités importantes, et lyophilisée pour empêcher sa détérioration " (288, p. 40-41).

L'Institut Pasteur de Paris s'efforce de réaliser ces vœux puisqu'il fabrique actuellement une lépromine selon la technique de Mitsuda-Hayashi modifiée par WADE. Cette lépromine, en suspension dans l'eau physiologique phéniquée à 0,5 % peut se conserver dix ans à l'abri de la chaleur et de la lumière. Sa dilution finale est déterminée d'après l'opacité de la suspension, mesurée au photomètre de Vernes (776). Mise en ampoules scellées, elle est distribuée gratuitement sur demande.

A défaut de pouvoir choisir une lépromine standardisée, le Comité d'Experts de l'O.M.S. fixa dans ses rapports en 1943 (849) le protocole du test et sa lecture comme suit : On injecte 0,5 cc. dans le bras ou l'avant-bras. En cas de réponse positive, on doit voir apparaître : 1°) une réaction précoce, dite de Fernandez, érythémateuse, résolutive, apparaissant durant les trois ou quatre premiers jours (et dont l'interprétation était encore fort discutée à l'époque) -

2°) une réaction tardive , dite de Mitsuda apparaissant à la troisième semaine ; elle possède son acmé à la quatrième et développe un nodule infiltré et violacé, lent à se résorber. Suivant l'intensité, la réaction est cotée : négative, douteuse, + (nodule de 5 mm.), ++ (nodule de 10 mm.) +++ (nodule ulcéré).

LES CRITIQUES de la REACTION de MITSUDA .

Il n'y eut pas de réaction plus discutée que celle de Mitsuda, ni que celle de Fernandez , par contre-coup.

Parmi les premiers léprologues, certains avaient cru que la réaction tardive, positive chez les sujets sains, tuberculeux ou syphilitiques, était négative dans la lèpre (857 p. 13). Ils lui avaient attribué une valeur diagnostique. Mais l'on revint par la suite sur cette estimation trop absolue quand on s'aperçut que la lèpre tuberculoïde développait régulièrement elle aussi des réponses positives, et que la négativité se retrouvait en fin de compte seulement

dans la forme lépromateuse. C'est ce que LOWE et DHARMENDRA montraient clairement en 1940 dans une revue (809). Cherchant à expliquer ces phénomènes, ils constatèrent l'année suivante que l'injection de *Mycobacterium Leprae* morcelés exacerbait la réaction de Fernandez et affaiblissait au contraire celle de Mitsuda. Si les bacilles étaient finement broyés, l'on voyait s'accroître d'autant les manifestations précoces et disparaître les tardives. KITANO et INOUE confirmaient ces remarques en 1941 (789). DHARMENDRA (732) poursuivait ses expériences avec des fractions protidiques extraites des bacilles lépreux. Il en a conclu que la réaction de Fernandez est induite par des protéines libres des bacilles, ce qui explique sa précocité, alors que le nodule de la troisième semaine nécessite pour apparaître des mycobactéries entières, et serait provoqué par la libération lente de métabolites provenant de la désintégration in situ de ces derniers. LOWE et DHARMENDRA trouvèrent que la réaction de Fernandez était superposable, dans sa signification et dans ses aspects clinique et histopathologique au test à la tuberculine, mais pas à la réaction de Mitsuda comme l'avait d'abord pensé FERNANDEZ lui-même (*), qui se rangea finalement à l'avis de ses confrères (808 p.347). Ce dernier montra d'ailleurs en 1953 (746) que des injections répétées de protéines bacillaires chez un sujet positif pouvait amener une disparition de la réaction précoce par désensibilisation, alors que demeuraient les manifestations nodulaires tardives. (Nous aurons l'occasion de revenir sur l'importance que prennent ces constatations pour expliquer certains aspects de la coallergie entre bacilles de Koch et de Hansen).

Ainsi, il apparaissait en définitive, que la réaction de Fernandez marquait un état préexistant d'hypersensibilisation au bacille lépreux, alors que celle de Mitsuda indiquait, de façon directement proportionnelle, un degré de résistance au *Mycobacterium Leprae*, donc de prémunition. C'est ainsi que la réaction de Mitsuda - les cliniciens disent volontiers " le Mitsuda " - en perdant sa signification de diagnostic en prit une de pronostic.

Cette nouvelle valeur comme témoin d'une immunité spécifique au bacille de Hansen, on allait bientôt la discuter à son tour.

En 1939, FERNANDEZ vaccina un groupe de cent vingt trois orphelins au B.C.G. Les plus jeunes d'entre eux, testés à la tuberculine et à la lépromine juste avant la vaccination avaient répondu négativement. A nouveau testés un mois plus tard, 8 % demeurèrent négatifs. En revanche, tous les autres virèrent leur " Mitsuda " : 21 % faiblement, 71 % très nettement et définitivement (744) (884).

*) La réaction de Fernandez développe un granulome allergique d'aspect généralement banal.

- La réaction de Mitsuda " est un véritable sarcoïde tuberculoïde à cellules épithélioïdes comportant des aires de nécrose plus ou moins intenses ". DUPERRAT (737) cf. aussi : SKINSNES (884).

Ces expériences démontraient que la réaction tardive n'était pas une réponse spécifique à un antigène lépreux. (Du même coup, Fernandez semble avoir établi là les affinités allergiques qui existent entre la lèpre et la tuberculose, affinités sur lesquelles on a beaucoup travaillé depuis).

LOWE et Mac NULTY étudiaient en 1953 l'effet de vaccination au B.C.G. chez des sujets sains non " contact-de-lépreux". Ils en conclurent à leur tour qu'une réaction tardive à la lépromine, lorsqu'elle était positive, ne pouvait témoigner d'une immunisation spécifique contre le bacille de Hansen (812) (813).

En outre, ces auteurs avaient noté que les très jeunes enfants étaient couramment négatifs et se positivaient souvent avec l'âge. Cette remarque, confirmée par d'autres chercheurs (en particulier par WADE (897) DOULL, GUINTO, MABALAY (736) et KINNEAR-BROWN (787)), semblait ajouter à la contingence de la réaction de Mitsuda en tant que manifestation spécifique.

En 1945, HARREL et HORNE obtinrent la positivité de la réaction tardive en injectant des suspensions de lépromes à des malades atteints de B.B.S. (773), montrant ainsi, comme l'ont fait depuis d'autres auteurs, que le Mitsuda peut être positif en dehors de la lèpre (738).

Dans une série d'études inverses au cours desquelles ils obtinrent des nodules à la quatrième semaine en injectant des suspensions de natures les plus diverses, KOOIJ et ses collaborateurs démontrèrent qu'on pouvait comparer le phénomène de Mitsuda à celui que KOEBNER décrivit en 1872 dans le psoriasis, et qui se retrouve dans d'autres dermatoses comme le lichen plan, l'eczéma et le zona (791) (792) (793). Ils purent aussi avec WADE le confronter avec la réaction de KVEIM que l'on retrouve dans le B.B.S. et les sarcoïdoses en général (794) (899) ; réaction qui procède aussi comme celle de Koebner, du phénomène isomorphique.

A cette époque, SAGHER poursuivait ses recherches sur ce qu'il appela l' "Isopathic Phenomen". En 1953, il s'aperçut que l'injection de tuberculine amenait chez deux lépreux lépromateux une réaction d'apparition précoce, très durable. Et cette réaction développait au point d'inoculation, non pas un granulôme allergique comme dans le Fernandez ni une formation d'aspect tuberculoïde superposable en tous points aux lésions spontanées, avec une bande claire infra-épidermique intacte, et des formations comprenant : tantôt des zones de grandes cellules histiocytaïres, riches en vacuoles lipoidiques, entourées d'un halo compact de lymphocytes et de fibrocytes, tantôt des zones de cellules spumeuses autour desquelles les lymphocytes étaient plus clairsemés (805) (877) (878) (879). " De ces observations, disait SAGHER en 1953 (880), l'on conclut que la lèpre lépromateuse induit une réaction d'altération spécifique de la peau qui

répond à des agressions variées par des lésions histologiques caractéristiques des tissus altérés de l'hôte".

De telles constatations étaient prometteuses car elles auraient permis d'entrevoir enfin un élément tissulaire immunologiquement particulier à la lèpre, décelable même dans la forme lépromateuse. Pour en prouver l'existence et tenter de l'isoler, le norvégien WAALER (894) s'inocula de la tuberculine additionnée d'une suspension de peau lépromateuse. Il espérait obtenir de la sorte un transfert passif des réactions isopathiques, mais il ne réussit pas dans son entreprise (791).

Les publications ne semblent pas s'être poursuivies sur l' " Isopathic Phenomen ", et SKINSNES regrettait en 1964 qu'on n'en ait pas étudié l'aspect dans les formes intermédiaires et tuberculoïde, si bien que " la signification et l'application pratique du phénomène demeurent toujours obscures ". (884, p. 174).

La réaction de Mitsuda fut encore l'objet d'autres travaux, innombrables, dont les résultats d'apparence parfois très divergente brouillèrent quelque peu la signification, et rendirent l'interprétation bien délicate et très discutée (716). Malgré tout, si pour certains ou pour d'autres il s'agit là d'une réaction de sensibilisation banale à tous les bacilles acido-alcool-résistants (890) ou même à un corps étranger quelconque qui peut être le B.H. (793), pour un grand nombre en revanche, la réaction de Mitsuda prend une valeur pronostique très réelle. En effet, le Congrès de Madrid, exprimant l'opinion d'une immense majorité de léprologues, a résumé ainsi la situation (288) (295) (687) (737) (884) (842) : Une réaction positive traduit un certain degré de résistance au bacille de la lèpre, et son intensité est proportionnelle à ce degré de résistance. Négative, elle révèle l'absence de cette résistance chez les Hanséniens et les personnes en contact avec des lépreux " ouverts ", ainsi que chez les individus qui ont subi des tests répétés à la lépromine. Cette négativité est par contre sans signification chez les sujets neufs, en particulier chez les très jeunes enfants.

Quant à la manifestation précoce décrite par Fernandez, elle " indique un état préexistant d'hypersensibilité aux constituants du bacille lépreux " (288, p. 41).

Finalement, la réaction de Mitsuda a fait apparaître deux catégories d'êtres humains dont l'attitude immunologique devant la lèpre est très différente :

- Il y a ceux qui opposent à l'agent infectieux un certain degré de résistance d'intensité variable, et qui développent une lèpre tuberculoïde, ou une forme intermédiaire bénigne.

- A l'opposé, l'on trouve ceux qui ne semblent dresser aucune barrière à l'invasion du bacille de Hansen, et qui présentent des lésions lépromateuses malignes.

LOWE établit ainsi cette " dichotomie de la lèpre "

(808) :

- L'on rencontre d'une part les sujets lépromateux sans réaction tissulaire contre les nombreux bacilles que l'on voit cependant pulluler dans leurs téguments. Il n'y a pas d'anticorps cellulaires décelés par le test à la lépromine, mais des anticorps circulants sont aisément détectables.

- Les cas de lèpre tuberculoïde d'autre part montrent une intense réaction tissulaire contre les bacilles de Hansen qui sont peu nombreux ou invisibles. Les réactions de Fernandez et de Mitsuda, très positives, indiquent un fort degré de sensibilisation à l'agresseur.

Quelle est la signification de ces anticorps ?

Pour HANKS (771), les fractions protéiques du *Mycobacterium Leprae* induiraient les manifestations cutanées, tandis que ses fractions polysaccharidiques entraîneraient la production d'anticorps sériques - Encore cette explication laisse-t-elle bien des obscurités quant aux mécanismes qui susciteraient l'apparition des anticorps de façon différente dans les deux formes polaires de la lèpre. L'origine de cette divergence constitutionnelle, qui semble congénitale, a soulevé bien des discussions : Pour ROTBERG (869) (870) il existerait un facteur génétique naturel ou " Facteur N " dont l'absence entraînerait une carence immunitaire conduisant à développer une lèpre lépromateuse. Cet auteur est soutenu par les travaux d'AYCOCK (679) (680) (681) et de KINNEAR-BROWN (685) (686) (783) (784). CHAUSSINAND au contraire combat cette hypothèse et admet que " l'accroissement ou l'abolition de cette faculté de résistance à l'infection lépreuse dépendrait surtout de phénomènes métaboliques, propres à chaque organisme, dans lesquels les variations physiologiques et les perturbations pathologiques des sécrétions internes joueraient un rôle important " (CHAUSSINAND : 272, p. 59) (708) (716) (718) (719).

Quoi qu'il en soit, il est actuellement admis que la réaction de Mitsuda est le témoin d'une immunité relative, développée à l'encontre du bacille de la lèpre entre autres, et qu'elle s'apparente ainsi au phénomène de Koch provoqué par le bacille tuberculeux (837, p. 526). Comme tel, le test à la lépromine présente un grand intérêt de pronostic puisque sa positivité révèle un degré de résistance, sa négativité une vulnérabilité dont on peut apprécier l'importance de façon approximative. CHAUSSINAND fait même remarquer que chez les lépreux " blanchis " dont le traitement est terminé, le déclin du Mitsuda doit faire craindre la rechute (717).

L'on serait presque tenté de dire en outre, que paradoxalement, la réaction de Mitsuda reprend un intérêt diagnostique dans sa négativité, ou les nuances de sa positivité : diagnostic différentiel entre les diverses variétés de lèpres. Effectivement, nous avons vu en étudiant les classifications cliniques que depuis le Congrès de Madrid et celui de Tokyo, la réaction tardive à la lépromine représente un des critères utilisés pour séparer la lèpre lépromateuse des formes indéterminées et tuberculoïde (287) (295).

CONCLUSION sur la VALEUR du MITSUDA.

En définitive, l'on peut dire que la réaction de Mitsuda ne saurait plus être considérée aujourd'hui comme une manifestation d'allergie classique, spécifiquement orientée. Mais en revanche, on lui attribue de révéler l'aptitude que possède un organisme à constituer ou non une défense tissulaire contre l'agresseur. Cette indication précieuse garde à elle seule une grande valeur au test à la lépromine dans l'infection hansénienne.

D - LEPRE ET BACILLE DE KOCH.

AFFINITES IMMUNOLOGIQUES : PREMUNITION CROISEE.

En 1891, BABES et KALINDERO (685) eurent l'idée d'inoculer de l'ancienne tuberculine de Koch (★) à des lépreux. Après une vive réaction locale et générale, ils remarquèrent une amélioration si appréciable des lésions qu'ils essayèrent de traiter ensuite leurs malades par le même vaccin.

Quinze ans plus tard, en 1906, Ch. NICOLLE (846) reprenait ces travaux déjà connus et constatait qu'une injection sous-cutanée de tuberculine brute au 1/10 de l'Institut Pasteur provoquait des manifestations générales et une réaction locale consistant en un œdème dur, ligneux, étendu, apparaissant en 24 heures et persistant plusieurs semaines.

★) Sans bacilles vivants.

En 1926, PONS et CHASTEL (855) s'inspirèrent des travaux antérieurs, mais utilisèrent cette fois le B.C.G. mis au point cinq ans plus tôt par CALMETTE et GUERIN. Les résultats qu'ils obtinrent furent excellents car les injections de ce vaccin firent nettement régresser les lésions lépreuses. Ceci venait à l'appui des observations que ROGERS et MUIR (862) avaient tirées en 1925 de leur expérience de cliniciens : en effet, ils signalaient déjà que tout se passait comme si les populations en contact avec le Bacille de Koch développaient une certaine résistance à la lèpre.

MONTESTRUC et BLACHE (839) vaccinaient en 1934, 1936 et 1937 sept enfants nés de mères lépromateuses très bacillifères, et ne réagissant pas au test à la lépromine. Mais c'est en 1950 seulement qu'ils rapportèrent leurs expériences et montrèrent qu'à ce moment là même, les sujets inoculés au B.C.G. restaient indemnes de la lèpre et gardaient un Mitsuda positif depuis leur vaccination.

Nous avons vu précédemment de quelle façon FERNANDEZ en 1939 montra sur 123 orphelins que la vaccination au B.C.G. (*) pouvait positiver des réactions de Mitsuda antérieurement négatives sur les sujets neufs (744).

A cette époque, CHAUSSINAND poursuivait patiemment une étude comparative de l'allergie dans la tuberculose et dans la lèpre (707, a et b). Celle-ci devait aboutir à la théorie de la prémunition croisée que son auteur énonça en 1944 (707, a) et qu'il définit ainsi :

" En nous basant sur ces constatations (* *), nous avons conclu que l'immunité anti-lépreuse est une immunité relative " acquise " qui ne se manifeste que dans l'organisme déjà infecté soit par le bacille de Hansen (allergie bactérienne spécifique), soit par le bacille de Koch (para-allergie bactérienne). L'immunité antilépreuse est donc un état de prémunition relative résultant d'une primo-infection lépreuse ou tuberculeuse " (707, 8, p. 433).

Gênée par la guerre dans sa diffusion, la théorie de Chaussinand ne connut pas aussitôt la notoriété qu'elle devait acquérir par la suite. Il fallut pour cela que son auteur l'étayât de nombreuses publications ultérieures. (709) (710) (711) (712) (713) (715) (719) (271) (272). Alors, elle devint l'objet de travaux multiples qui la confirmèrent. Parmi eux, il convient de citer les études de FERNANDEZ (747) (748), de FLOCH et de CAMAIN (751) de WADE (895)

*) Il s'agit bien du B.C.G. vaccin, fait de bacilles vivants atténués.

* *) CHAUSSINAND pratiqua l'inoculation du B.C.G. sur 231 enfants âgés de 1 à 8 ans. " 95 % des 142 enfants sensibles à 1 cgr de tuberculine brute intradermique présentaient des réactions de Mitsuda nettement positives, tandis que 81 % des 89 enfants insensibles à la tuberculine ne réagissaient pas à la réaction de Mitsuda (707-b, p. 432).

(898), de CONVIT (726) de FLOCH et DESTOMBES (752), de NEYRA RAMIREZ et PESCE (845) de OLMOS CASTRO qui expérimenta sur le cobaye (848), et celles d'AZULAY en 1948 (683), de LOWE (808), de ROSENBERG, AUN et SOUZA-CAMPOS (864) (865) (888), montrant que l'administration orale de B.C.G. selon la méthode d'ARLINDO de ASSIS (678) faisait également virer le Mitsuda dans 80 à 100 % des cas.

Quelques auteurs ont nié au Congrès de Madrid que le B.C.G.-vaccin puisse conférer un état de prémunition relative contre la lèpre, et ils ont comparé son action à celle de la lépromine qui provoque des phénomènes d'hypersensibilité locale (287) (288) (842, p. 1112) (814). C'était apparemment mal saisir le problème. En effet, l'allergie tuberculeuse obtenue avec le B.C.G.-test, les modifications immunologiques découlant d'une injection de lépromine sont des manifestations réactionnelles contre des suspensions de bacilles tués. Or ces manifestations ne sont pas suivies de l'état de prémunition relative que l'on observe après l'administration des B.K. vivants atténués contenus dans le B.C.G. (752) (840) (288, p. 44) (841), de sorte que les tests cutanés ne sauraient avoir la valeur prophylactique antilépreuse du vaccin de Calmette et Guérin. C'est la découverte de cette discrimination et son application dans la lutte préventive contre la lèpre qui fait justement tout l'intérêt des travaux que nous venons rapidement d'énumérer plus haut, travaux dont la théorie de la prémunition croisée de Chaussinand est le corollaire. D'ailleurs, SOUZA-CAMPOS (887) et MONTESTRUC (842) ont fait voir que certaines réactions de Mitsuda restées négatives après des injections répétées de lépromine viraient à la suite d'une administration de B.C.G. vaccin.

D'autre part, GERNEZ-RIEUX et ses collaborateurs ont montré que les réactions d'hémagglutination, de Middlebrook-Dubos et d'hémolyse conditionnées, utilisant la tuberculine comme antigène, permettent de titrer chez les lépreux indemnes de tuberculose des anticorps circulants dont le taux, souvent élevé, se trouverait influencé par la sulfonothérapie (758) (759) (761) (763) (781) (803). Ces anticorps seraient induits par la fraction S.T. de la tuberculine. Melle. CHOUCROUN a montré aussi que la fraction P.m.K.O. tirée du B.K. comportait des antigènes capables de provoquer l'apparition d'anticorps polysaccharidiques correspondants dans le sérum des lépreux testés (688) (721) (722) (723) (861) (892).

Par conséquent, tout se passe bien comme si l'inoculation de B.C.G. à des sujets neufs était susceptible de leur procurer une prémunition relative contre l'infection lépreuse - prémunition dont la réaction de Mitsuda est le témoin par son virage.

La théorie de Chaussinand, portée devant les Congrès de Madrid et de Tokyo, y fut consacrée lorsqu'on recommanda l'application de ses principes à la prophylaxie antilépreuse de masse.

Le B.C.G. dans la PROPHYLAXIE de la LEPRE.

Après MONTESTRUC et BLACHE (839), GINEZ et POLETTI (764) montrèrent à leur tour les résultats parlants qu'ils avaient obtenus en vaccinant des enfants sains issus de parents lépreux disséminateurs. Comme la publication de Montestruc et Blache, trop souvent oubliée aujourd'hui, ces travaux furent peu connus.

En 1948, CHAUSSINAND (707) rapportait au premier Congrès International du B.C.G. les travaux qu'il avait effectués en Indochine à propos de l'influence de ce vaccin sur la réaction de Mitsuda. FLOCH et CAMAIN (751) publiaient un an plus tard des résultats superposables. Mais c'est SOUZA CAMPOS qui fit comprendre l'intérêt du B.C.G. dans la prévention de la lèpre en présentant au Congrès de Madrid, en 1953, les leçons qu'il tirait d'une expérimentation étendue à deux mille huit cent soixante six " contacts-de-lépreux " vaccinés de Janvier 1952 à Juin 1953 (886). Ses conclusions furent appuyées par celles que fit de son côté CONVIT (725) à l'issue des travaux qu'il poursuivait depuis 1950 (*).

Le VIème Congrès avait été très largement saisi de la question puisqu'une grande partie du rapport de son comité technique sur l'immunologie lui fut consacrée (288) (814).

Nous avons vu plus haut que le bien-fondé de la théorie de Chaussinand fut parfois discuté, mais les conclusions examinées par l'assemblée de Madrid et approuvées finalement par la majorité, lui furent pleinement favorables puisqu'elles conseillaient la vaccination au B.C.G. des sujets jeunes dont les réactions à la tuberculine et à la lépromine seraient trouvées négatives (287) (814).

Ces recommandations inspirèrent de nombreuses études que l'on fit dans les années suivantes (et dont quelques unes des plus importantes furent rapportées cinq ans plus tard par les léprologues réunis à Tokyo). La plupart se montrèrent favorables à l'utilisation prophylactique du B.C.G. dans la lèpre, sauf cependant BELLINI et QUAGLIATO : ils signalèrent que chez les enfants " contacts-de-lépreux " qu'ils avaient vaccinés au B.C.G., ils relevaient

*) CONVIT, GONZALES et RASSI vaccinèrent 106 sujets à Mitsuda négatif, contacts-de-lépreux lépromateux, et pris dans une région de très forte endémicité. Sur les 103 qui revinrent trois ans plus tard, trois étaient porteurs de lésions tuberculoïdes, 100 étaient indemnes, et le seul sujet non vacciné avait une lèpre lépromateuse. La réalisation technique de cette expérience est assurément remarquable, mais l'on se demande comment PASTEUR en aurait apprécié le point de vue humain...

plus de lèpres que chez les autres qui appartenaient à la même communauté (454 sujets sains vaccinés : 10 formes tuberculoïdes, 1 indéterminée ; 414 sujets sains non vaccinés : 2 lèpres tuberculoïdes, 1 indéterminée) (689) (690).

Quand la VIIème Conférence Internationale de la Lèpre se réunit en 1958, une grande majorité, groupée autour de MONTES-TRUC, attestait par ses travaux de la valeur du B.C.G.-vaccin dans les campagnes de prévention antiléprieuses. GAY-PRIETO cependant discuta l'opportunité d'une vaccination au B.C.G., estimant que la chimiothérapie préventive était probablement plus sûre (288) (295) (757) (842).

MONTESTRUC répondit devant le Congrès aux critiques de BECHELLI et de QUAGLIATO. Il rapporta que séparément mais dans le même moment lui-même (838) et FLOCH (753) avaient remarqué l'éclosion de léprides peu après la vaccination au B.C.G. d'enfants qui vivaient en Guyane et à la Martinique, pays d'endémicité. Toutefois ils estimaient que de telles constatations n'infirmaient pas la théorie de Chaussinand, bien au contraire : " Nous pensons, dit MONTESTRUC, que la vaccination par le B.C.G. chez ces enfants dans un pays d'endémicité lépreuse a provoqué une para-immunité antiléprieuse, relative certes, mais ayant permis aux organismes de réagir devant les B.H. déjà existants et de créer une lèpre tuberculoïde alors qu'une lèpre maligne aurait pu évoluer plus tard. Dans nos deux observations, l'imprégnation des deux jeunes sujets par le *Mycobacterium Leprae* nous a paru évidente " (842, p. 1113).

Cette argumentation cependant ne paraît pas répondre entièrement aux remarques statistiques de Bechelli et Quagliato, car ceux-ci constataient chez les non-vaccinés non pas des lèpres lépromateuses, mais des lèpres tuberculoïdes et intermédiaires, comme chez les vaccinés, seulement en plus grand nombre. De plus, il est possible que chez des sujets déjà en période d'incubation lépreuse, l'inoculation du B.C.G. détermine un phénomène d'activation et que l'extériorisation de la lèpre soit précipitée par la présence de B.K. vivant. C'est une hypothèse qu'on ne peut rejeter tant que les mécanismes d'allergie, de l'état de prémunition, du phénomène de Koch, seront mal connus et ne pourront être reliés entre eux.

Il n'en reste pas moins que la vaccination par le B.C.G. en pays d'endémie ne peut que faire " d'une pierre deux coups " comme le dit MONTESTRUC (288, p. 54), et qu'en procédant dès le plus jeune âge comme il l'a recommandé à Tokyo (288) (842, p. 1113) l'on éviterait ces éclosions rapides de léprides qu'il remarqua avec FLOCH et MAILLOUX. Cet auteur terminait son exposé devant le VIIème Congrès en souhaitant qu'une couverture chimiothérapique de deux ou trois mois accompagne la vaccination en attendant qu'apparaisse l'état de prémunition.

Comment définir la place du B.C.G. dans la prophylaxie de la lèpre ?

- Pour un grand nombre de léprologues, et pour MONTESTRUC en particulier, il "constitue l'une des armes les plus efficaces à notre disposition actuellement dans la prophylaxie de la lèpre et doit être étendu dans les pays d'endémicité lépreuse à tous les nouveaux-nés" (835).

- DOULL, qui conserve une attitude réservée à l'égard de la théorie de Chaussinand (*) et de son application pratique, pense que si l'isolement des contagieux est en définitive la meilleure protection contre la lèpre, "il n'y a cependant rien à perdre, et peut-être quelque chose à gagner à vacciner - au B.C.G. - les enfants exposés à la contagion par la lèpre lépromateuse" (735, p. 1013).

Il faut remarquer que l'isolement, dans les pays d'actuelle endémie, rencontre de graves obstacles qui le rendent impossible sous sa forme efficace, c'est-à-dire absolue et prolongée.

La chimiothérapie préventive mentionnée par GAY-PRIETO n'est pas si inoffensive qu'elle puisse être administrée assez longtemps à de très jeunes enfants.

Il est bien certain que le B.C.G. ne protège pas absolument contre la lèpre puisqu'il ne confère qu'une prémunition relative. Mais, on le voit, il semble être le meilleur moyen prophylactique de masse applicable précocement. En attendant un vaccin préparé à partir de *Mycobacteria Leprae* vivants, il semble bien placer dans une certaine mesure les sujets vaccinés à l'abri de la lèpre maligne, comme le montre encore l'enquête assez récente de KINNEAR-BROWN et de STONE (788) : Publiée en 1966, elle a porté sur seize mille trois cent enfants d'Afrique Centrale. Elle fait apparaître l'amenuisement du pourcentage de lèpre lépromateuse, et rappelle à l'occasion que le B.C.G. est contre-indiqué pour les enfants déjà infectés par le *Mycobacterium Leprae*, à cause des réactions qu'il provoque chez eux.

Par conséquent, la ligne de conduite préconisée par MONTESTRUC : vaccination antituberculeuse et chimiothérapie temporaire (**) en pays d'endémie-reste rationnelle et constructive. Ne serait-ce que pour cela déjà, elle mérite bien d'être suivie.

*) DOULL vaccina avec ses collaborateurs deux groupes d'enfants Mitsuda négatifs, l'un avec du B.C.G., l'autre avec de l'anatoxine diphtérique. 71,2 % des sujets du premier groupe et 21 % du deuxième virèrent leur Mitsuda. Il en conclut que statistiquement, le B.C.G. n'était responsable des lépromino-positivations que dans 41,1 % des cas.

**) Chimiothérapie que recommande en utilisation systématique le troisième rapport du Comité d'Experts de l'O.M.S. publié en 1966 (750).

E - AUTRES TESTS APPLIQUES A L'IMMUNOLOGIE DE LA LÈPRE.

Nous ne croyons pas trop nous avancer en disant que l'on a essayé dans la lèpre toutes les réactions immunologiques connues à mesure qu'on les mettait au point, avec pour chacune tous les réactogènes possibles.

Pourtant, la plupart n'ont pas réussi à prendre place parmi les examens de routine de la Bacillose Hansénienne : Elles ne peuvent acquérir isolément une valeur d'appréciation, que leurs méthodes de préparation soient complexes et coûteuses, ou que leurs résultats s'avèrent trop variables.

Il est donc nécessaire de coupler ces réactions les unes avec les autres pour avoir un bilan d'ensemble interprétable, et ceci leur enlève de l'intérêt pratique, on le conçoit pour des raisons techniques. Un certain nombre cependant demeurent utiles dans le domaine théorique comme, par exemple, la réaction d'hémagglutination de Middlebrook-Dubos, et certaines réactions de précipitation dont nous avons pu voir des applications chemin faisant.

Les REACTIONS de FIXATION du COMPLEMENT dans la LÈPRE et en dehors de la SYPHILIS.

Après les tentatives d'agglutination que fit ROVERY en 1905 (871), les déviations du complément selon BORDET et GEN-GOU paraissent les plus anciens tests sérologiques utilisés dans la lèpre.

Le très grand nombre d'expériences qui les ont utilisés dans toutes les conditions rend la matière quelque peu touffue. Il semble cependant qu'on puisse répartir les chercheurs ayant pratiqué ces réactions sur des Hanséniens en deux groupes :

- Le premier employa des antigènes spécifiques sous forme de lépromes en extraits aqueux : EITNER (740) (741) (885) GAUCHER et ABRAMI (756) ; éthérés : (BABES et BUSILA (684)) ; alcooliques (RECIO (860)), etc....

Outre des lépromes, l'on utilisa les broyats de différents viscères contenant du bacille de Hansen, et parmi eux du foie de la rate et des ganglions (767, p. 898).

- Le deuxième utilisa des antigènes à base de Mycobacterium Lepraemurium, ou de ce que l'on croyait sur le moment être du bacille lépreux cultivé (765) (767, p. 898) (795).

Les réponses ainsi obtenues apparurent le plus souvent positives, et l'on s'efforça de mesurer les variations de ces positivités dans les différentes formes de lèpres. Seulement, on s'aperçut chaque fois que les réactions étaient aspécifiques de l'infection induite par le *Mycobacterium Leprae Humanum* et qu'on les retrouvait dans un grand nombre d'affections étrangères et disparates.

En 1939, LOWE et GREVAL se servirent de l'antigène W.K.K. que WITEBSKY, KLINGENSTEIN et KUHN avaient préparé huit ans plus tôt en reprenant au benzène le résidu obtenu par extraction de B.K. à l'alcool, à la pyridine et à l'acétone (811) (903). Avec ses fractions de bacilles tuberculeux, ils obtinrent également dans la lèpre des résultats plus fortement positifs dans les formes lépromateuses que dans les autres. Mais également aussi, les réactions manquaient de spécificité, puisque leurs auteurs les retrouvèrent identiques dans le Kala-azar et la syphilis (808).

On a essayé sur les sérums de lépreux bien d'autres tests humoraux. Et naturellement parmi eux, les réactions sérologiques de la syphilis retinrent assez longtemps l'attention des expérimentateurs.

LES REACTIONS SEROLOGIQUES de la SYPHILIS APPLIQUÉES à la LÈPRE.

1) La réaction de BORDET-WASSERMAN.

Sa positivité provoqua de longues discussions lorsqu'on la retrouva chez un grand nombre de lépreux, surtout lépromateux. Les uns pensaient qu'elle était induite par un anticorps lépreux, tandis que d'autres estimaient au contraire que la réagine de Wasserman était spécifiquement antitréponémique et révélait simplement une syphilis associée, tout comme d'ailleurs les broyats d'organes syphilitiques que l'on avait utilisés parallèlement de la même façon.

On tend à penser aujourd'hui que chacun des camps opposés détient une part de la vérité. En effet, les traitements contre le tréponème pâle qui ont été administrés dès lors à un grand nombre de Hanséniens ont négativé la majorité de leurs B.W. Il demeure néanmoins que seul un traitement antilépreux négative à son tour la minorité restante, minorité que l'on observa d'ailleurs en général sur des lépreux évolutifs, voire en poussée réactionnelle (739) (777) (779) (780) (807) (819) (820) (860) (863) (872).

2) La réaction universelle de KAHN.

Ce tests d'agglutination-floculation, expérimenté lui aussi dans la bacilliose Hansénienne, donne des réponses superposables

à celles de la réaction de Bordet-Wasserman : il est en effet fréquemment positif dans les formes lépromateuses évolutives non surinfectées (781) (853) (904).

En fin de compte, la majorité des auteurs admettent maintenant, avec l'appoint du Nelson (DEGOS, 144, p. 550) que les réactions de la syphilis, comme le B.W. par exemple, révèlent en général une surinfection tréponémique lorsqu'elles sont positives chez les lépreux (820) (872). Cependant, dans une minorité de cas, tout semblerait se passer comme s'il apparaissait au cours d'une lèpre maligne ou lors d'épisodes aigus un ou des anticorps sériques capables de donner de fausses réactions syphilitiques en dehors de toute syphilis (767, p. 899) (DEGOS, 1962, p. 550). (Encore ces fausses positivités seraient-elles tenues en doute par certains auteurs comme BASSET et CAMIN (687).

Les REACTIONS de VERNES.

Les deux réactions classiques de VERNES-PERETHY-NOL (syphilis) et de VERNES-RESORCINE (principalement : Tuberculose) ont été l'une et l'autre appliquées à la lèpre. Elles ont montré des résultats trop divers pour être significatifs dans cette dernière affection (767, p. 899) (801) (802) (833).

Les REACTIONS de SEDIMENTATION et de PRECIPITATION.

1) La vitesse de sédimentation.

L'on a constaté, naturellement, qu'elle était très perturbée, en particulier lors des poussées évolutives, ce qui lui donne, vue sa pratique courante et généralisée, quelque intérêt pronostic.

2) Le Test de RUBINO-MARCHOUX.

RUBINO découvrit vers 1926 que la plupart des sérums lépreux agglutinaient les globules rouges de mouton, en suspension formalinée ajoutée à un volume égal. Cette réaction était généralement négative chez les sujets indemnes (873) (874) (875) (876). Il existait toutefois des aberrances que MARCHOUX et CARO réduisirent en mélangeant cinq parties d'hématies de mouton formolées à une du sérum à tester (816).

3) La C - Réactive-Protéine.

RABSON (858) et MONTESTRUC (836), qui les ont notamment étudiées, les trouvent modifiées de façon constante, et

parallèle à la vitesse de sédimentation dans l'infection Hansénienne.

4) Electrophorèse ; immunodiffusion.

Ces techniques ont elles aussi suscité de nombreux travaux (883). Ceux-ci montrent que la sérum-albumine est variable : tantôt normale, tantôt fortement abaissée comme l'a remarqué BOIRON au Sénégal (696).

Les globulines sont au contraire constamment augmentées dans leur ensemble avec une accentuation particulière des -globulines dont le pic dépasserait alors dans certains cas la courbe des albumines (687), de sorte que l'on voit habituellement s'abaisser, ou même s'inverser le rapport $\frac{A}{G}$. Evidemment, ces phénomènes sont plus accentués chez les lépromateux que dans les formes tuberculoïdes (687) (843).

NAVALKAR (844) NORLIN, OUCHTERLONY et leurs collaborateurs (847) utilisèrent les méthodes de la double diffusion en gel selon OUCHTERLONY (851) (852). Ainsi furent révélées deux précipitines β et δ dans un nombre appréciable de sérums lépreux. Celles-ci ne seraient pas, hélas, seulement induites par le B.H, mais se retrouveraient pour de nombreuses mycobactéries. Les anticorps anti δ seraient présents dans 76 % des sérums lépreux, et les anti- β dans 44 %.

Les auteurs de ces travaux récents s'efforcent de rechercher un sérodiagnostic de la lèpre qui serait basé sur la présence de précipitines anti β et δ ; mais ils estiment que l'état actuel des choses ne permet pas encore cette possibilité.

Enfin, LIM et FUSARO (806) ont signalé un taux appréciable de β_2A et de β_2M dans le sérum de Hanséniens.

REACTIONS d'HEMAGGLUTINATION et de PRECIPITATION à partir de FRACTIONS EXTRAITES du B.K.

1) La réaction d'hémagglutination conditionnée de MIDDLEBROOK-DUBOS.

Dans le test pour le diagnostic de la tuberculose qu'ils avaient mis au point, MIDDLEBROOK et DUBOS agglutinaient en présence de l'antisérum correspondant des hématies de mouton sensibilisées par des extraits acqueux de corps bacillaires, de vieille tuberculine (827).

Modifiée par SCOTT et SMITH en 1950 (881), ce principe de réaction fut appliqué à la lèpre par de nombreux auteurs (808, p. 349). Parmi ceux-ci, l'on peut notamment signaler FLOCH et SOHIER dès 1950 (754) LEVINE et ses collaborateurs (803)(804) qui expérimentaient en 1951 et 1952 la réaction de Middlebrook-Dubos en sensibilisant les hématies avec des extraits de tuberculine de Lederlé. Dans le même moment, GERNEZ-RIEUX et TACQUET, auxquels se joignit MONTESTRUC, remplaçaient, eux, la vieille tuberculine par des fractions purifiées de B.K. (Fraction S.T., insoluble dans le phénol, extraite de la tuberculine I P 48 de Bretey et Lamensans (701) (796)) (★).

Ils adaptèrent en outre divers antigènes à la réaction d'héماغglutination, qu'ils complétèrent en la couplant à celle de l'hémolyse conditionnée (758) (759) (760) (761) (762) (763) (834).

2) Réactions utilisant la fraction PmKO.

En 1946, Melle CHOUCROUN avait isolé du B.K. la fraction Pm KO. C'est une fraction dont le polyoloside correspondrait au polyoloside I de Seibert, de même qu'à celui qui fut isolé de la cire D purifiée du Mycobacterium Tuberculosis, tous se comportant d'ailleurs comme des haptènes.

Avec cette fraction Pm KO, Melle CHOUCROUN fit elle-même des réactions de précipitation dans la lèpre (721) (722) (723). BASSET et BOUJNAH l'employèrent ensuite comme antigène en réaction d'héماغglutination conditionnée, avec des résultats superposables à ceux des auteurs que nous avons cités précédemment (686).

Ceci revient à dire que les réponses données par ces différentes réactions sont en général d'autant plus positives, et à des dilutions d'autant plus fortes qu'on se rapproche de la forme lépromateuse. En outre, LEVINE, GERNEZ-RIEUX et leurs collaborateurs avaient constaté que cette positivité semblait être influencée par l'efficacité du traitement et l'indice bacillaire des tissus. Ils signalaient que ce fait méritait d'être vérifié par des expérimentations pratiquées sur une vaste échelle, à cause de l'intérêt pronostic qu'il pouvait présenter pour contrôler l'efficacité d'un traitement (758).

(★) Les polyolosides, extraits de bacilles entiers, de leurs lipides ou de filtrats de cultures, une fois absorbés par des globules rouges humains ou ovins, peuvent être employés comme antigènes dans la réaction de Middlebrook-Dubos (743, p. 113).

En l'état actuel des choses, il semblerait donc, comme l'admettent REES et ses collaborateurs (861) (728, p. 292) que le sérum des lépreux lépromateux très bacillifères véhicule des anticorps précipitants qui réagiraient préférentiellement avec un polysaccharide mycobactérien.

L'IMMUNOFLUORESCENCE dans la LEPRE.

En 1963, MERKLEN, COTTENOT et GALLISTIN mettaient en évidence un anticorps antibacillaire dans les sérums lépreux par un procédé indirect d'immunofluorescence (826). L'indicateur était une antiglobuline humaine développée dans l'immun-sérum d'un lapin et conjugué à l'isothiocyanate de fluorescéine. Le support antigénique fut d'abord du bacille de Hansen isolé de frottis nasaux lépromateux. Cependant, vu les difficultés d'emploi de ce matériel, les auteurs continuèrent leurs recherches avec du bacille de Stéphansky dont on connaît depuis longtemps les parentés cliniques et bactériologiques avec le *Mycobacterium Leprae Humanum* (817) (818) (832, p. 17).

Avec l'un ou l'autre des antigènes figurés, " aucun des sérums hanséniens étudiés ne s'est montré négatif, aucun des témoins sains n'était positif ".

La richesse en anticorps sériques ainsi décelés paraît particulièrement élevée pour les sérums de formes lépromateuses ou borderline récemment détectées et à bacilloscopie positive. Elle paraît s'abaisser nettement sous l'influence d'un traitement efficace et est dans l'ensemble plus faible dans la lèpre tuberculoïde, et spécialement dans la lèpre indéterminée précocément traitée " COTTENOT (727, p. 1005).

Les divers travaux effectués depuis par MERKLEN et ses collaborateurs ont confirmé et précisé cette conclusion (822) (823) (824) (825).

Ce ou ces anticorps antibacillaires véhiculés par les sérums lépreux se fixent également sur les antigènes supportés par le B.K (826), et ceci montre une fois encore les analogies antigéniques qui existent entre le *Mycobacterium Tuberculosis* et les divers bacilles Léprogènes.

Ces techniques d'immunofluorescence apparaissent actuellement parmi les tests évolutifs les plus intéressants qui soient appliqués à la lèpre en raison du certain degré de fidélité quantitative qu'elles apportent, et de leur sensibilité.

En 1962 WHITAKER avait signalé des phénomènes d'auto-immunisation avec présence de cellules L.E. dans le sang de lépreux (902). Trois ans plus tard, BONOMO, TURSI, TRIMIGLIOZZI

et DAMMACCO détectaient à leur tour par immunofluorescence des anticorps antinoyaux dans un certain nombre de sérums lépreux (16 sur 55 cas) et trouvaient dans quatre sangs sur dix des cellules de HARGRAVES (Stades : rosettes et L.E.) (698).

Depuis, ces auteurs ont poursuivi leurs investigations dans ce sens : lors d'une publication récente (697) ils auraient établi des phénomènes d'auto-immunisation dans la lèpre qui amèneraient des analogies entre cette dernière et les maladies du collagène - analogies renforcées par la constatation de nombreux facteurs auto-immuns qui se retrouveraient communs dans ces diverses affections, et dont ils dressent une liste. Ces observations, sont confirmées par AZOURY (682) MATTHEW et TRAUTMAN (821). Elles devraient être rapprochées de celles faites par WAKSMAN (900) (901) et KAPLAN (782) qui montraient que la présence d'une hypersensibilité de type retardé jouerait un rôle dans le mécanisme pathologique de certaines maladies par auto-immunisation.

TESTS DIVERS d'ALLERGIE CUTANÉE.

A côté de la réaction de Mitsuda, il semble que l'on puisse rattacher à l'étude immunologique de la lèpre certains tests paracliniques comme l'épreuve de Pierini, l'intradermoréaction à la résorcine de Giovannini, et même peut être le test au bleu de méthylène de Montel, car ils révèlent en effet un certain degré de modification dans les réactions de défenses cutanées normales.

EN RESUME .

Les antigènes bacillaires sont souvent assemblés en complexes de telle sorte que leur séparation en catégories chimiques distinctes est plus volontiers théorique que réelle. Cependant, on peut voir que les études sérologiques poursuivies dans la lèpre se sont orientées malgré leur apparent désordre selon trois directions principales : La détection des anticorps antilipoïdiques (Tests de Kahn, de Rubino, etc...), la recherche des déséquilibres protéiniques du sérum (C - réactive - protéines, électrophorèses ...), le fractionnement des composants mycobactériens (B.K. en particulier), et la mise en évidence d'anticorps polysaccharidiques, ou plutôt lipopolysaccharidiques correspondants.

F - CONCLUSION

La lèpre peut apparaître à première vue comme un champ d'investigation immunologique hétérogène, avec d'un côté l'ensemble de ses réactions tissulaires, et de l'autre ses modifications humorales très multiples.

En réalité, ces deux domaines doivent être envisagés comme un tout, puisque "la phagocytose macrophagique constitue l'élément crucial de la défense contre les bactéries ... Les facteurs humoraux ont une influence sur la vitesse de la phagocytose" HALPERN (769, p. 179). L'immunologie de la lèpre représente donc certainement un ensemble cohérent de défense. Seulement c'est un ensemble dont les rouages sont d'une bien grande complexité, et auxquels viendraient s'ajouter des manifestations probablement épiphénomènes comme ces réactions d'auto-immunisation dont on ne sait encore pas grand'chose, mais qui tendraient actuellement à faire situer la Bacillose de Hansen à mi-chemin entre les infections bactériennes et les maladies du collagène.

On l'admet maintenant, beaucoup des propriétés antigéniques que possèdent les mycobactéries résident dans certains de leurs constituants chimiques capsulaires qui sont capables de provoquer la formation d'anticorps sériques (686) (721) (722) (723) (743, p. 113) (758) (759) (760) (761) (762) (763), ou de stimuler le système réticulo-endothélial (695) (769) (770) (772).

Malheureusement, grâce à leur parenté antigénique, un grand nombre de ces mycobactéries, notamment le B.K. et le Bacille de Stephansky, sont capables de provoquer chez le lépreux les mêmes réponses que le B.H. sans qu'il soit possible présentement d'apercevoir la moindre nuance discriminante spécifique du B.H. et capable de le caractériser immunologiquement.

En effet, pour étudier le matériel antigénique propre au *Mycobacterium Leprae*, il faudrait pouvoir l'obtenir en quantité suffisante et à partir de colonies isolées en souches pures. Toute l'immunologie de la lèpre est donc dominée, comme la bactériologie de cette maladie, par le problème de la culture aisée de son agent - morbide.

HISTOPATHOLOGIE ET LÈPRE.

" Dès le début, on se heurte à une grande difficulté. Malgré la théorie de certains auteurs
" suivant laquelle chaque catégorie de lèpre possède sa pathologie particulière, propre à elle
" seule, d'autres affirment que la question s'en-
" tourne de constatations contradictoires et insolubles. "

Brown (S.G.)

Médecin Directeur de la Léproserie
de Yalinsobo

(931).

Cette histopathologie présente à l'analyse historique et théorique deux parties, assez distinctes pour tolérer d'être séparées sous deux rubriques.

- La première concerne les notions fondamentales qui se sont peu à peu édifiées sur l'ensemble des travaux histo-cytologiques effectués au microscope photonique. Malgré des remaniements de surface constants, ces notions fixées dans le classicisme sont désormais trop connues pour que nous puissions beaucoup nous y attarder, en dehors de récapitulations et de mises au point rendues nécessaires par la masse des travaux accumulés sur certains phénomènes dont la complexité aboutit parfois aux interprétations les plus divergentes.

- La deuxième considère les apports nouveaux que l'on doit au microscope électronique. Toutefois, cette histopathologie infrastructurale devant être l'objet d'études ultérieures, nous nous bornerons seulement à mentionner la façon dont elle complète, précise, ou modifie, les données traditionnelles.

Ainsi sommes-nous conduit à traiter brièvement ce chapitre d'ensemble afin de ne point risquer dans un cas comme dans l'autre, de nous exposer à de trop longues redites.

A - LES RECHERCHES au MICROSCOPE PHOTONIQUE :Notions Classiques.1) Des premiers aperçus histocytologiques à la description du lépro-
me :

En 1863, à la suite d'un voyage d'étude en Norvège, VIRCHOW donnait la première analyse anatomo-pathologique cohérente des tissus lépromateux (1085). Il avait été de son propre aveu précédé dans ses observations par DANIELSSEN, BOECK et KOBNER (262, p. 207), mais son étude eut le mérite d'être claire et précise à cause, disait-il, des progrès techniques que l'histologie venait de faire.

Quoiqu'il en fut, il mettait déjà en place un certain nombre de ces modifications tissulaires qui constituent les lésions lépromateuses à la période d'état. Ainsi, il observait la structure granulomateuse du léprome, sa situation dermique au-dessous d'un épiderme conservé. Il notait que les sinuosités de la basale épidermique caractérisant les épithéliums malpighiens s'effaçaient à cause de la disparition des papilles de la pars papillaris. Il décrivait à hauteur du derme vrai la dégénérescence des ramifications nerveuses cutanées, l'atteinte des follicules pileux, des glandes sudoripares et des vaisseaux. Enfin, dans la masse-même des lépromes, il individualisait des cellules rondes, claires, fragiles, de taille variable, souvent moyenne, parfois très grande, et dont le cytoplasme renfermait une vacuole claire d'apparence aqueuse pouvant évoluer vers un aspect spumeux " spécialement caractéristique ". On discute actuellement, comme nous verrons, sur l'origine et la nature de cet élément spécial qui devait prendre le nom de son inventeur : " la cellule de Virchow ".

D'un autre côté, après avoir découvert le Mycobacterium Leprae, HANSEN (256) en décrivit les rassemblements dans le cytoplasme de certaines cellules.

NEISSER (1036) (1037) allait bientôt approfondir l'étude de ces dernières. Il leur reconnaissait une évolution depuis le stade initial de macrophage jusqu'à leur transformation, sous l'influence des bacilles ingérés, en " cellules lépreuses " caractérisées par leur aspect et leur évolution jusqu'à la rupture finale. En 1898, DOHI (958) devait reprendre ces travaux et définir en particulier la morphologie des globi.

Divers auteurs complétèrent ensuite l'étude des remaniements tissulaires esquissés par DANIELSSEN, BOECK, VIRCHOW et KOBNER. C'est ainsi qu'HOGGAN (987) précisa l'envahissement des glandes sudoripares ; NEISSER (1037) aurait décrit en premier la bande intacte sous épidermique dont BABES (912) (913) et KLINGMULLER montraient l'aspect inconstant (767, p. 870) (1006) ; BABES

(914), GUTTMAN (980), WYNNE (1091), RIKLI (1059) et LIE (1012) entre autres, étudiaient la dégénérescence des nerfs périphériques sous l'afflux des bacilles. En 1887, SUDAKEWITCH (1071) signalait l'atteinte bacillaire des corpuscules de Pacini.

Quatre ans plus tard, DACC0 (947) en faisait autant pour les corpuscules de Meissner, mais dans la Lèpre tuberculoïde cette fois : il fallut semble-t-il attendre 1929 pour que SAIJO effectua avec TAKINO (1063) les mêmes constatations dans la forme lépromateuse. En 1935 TAKINO et MIYAKE (1076) montraient l'envahissement des bourgeons gustatifs. Enfin, beaucoup plus tard, en 1943, VEGAS et ESPIN produisaient l'observation de lépromes intra-épithéliaux (1084).

En 1897, DARIER (949) (951) étudiait l'histologie des léprides, que nous appelons plutôt aujourd'hui " macules pré-lépromateuses et lépromateuses " (931) (942) (*). L'auteur faisait voir l'existence de M. Leprae dans ces lésions. Il démontrait en outre ce qu'avaient pressenti avant lui DANIELSSEN, BOECK et VIRCHOW (1085), à savoir que " c'est l'accroissement et la confluence des infiltrats périvasculaires qui conduisent à la transformation des taches en tubercules " de sorte qu' " il n'y a entre ces deux éléments que des différences de degré " (951, p. 853).

Bien d'autres travaux ont suivi. Naturellement, dans la crainte d'être fastidieux sans pouvoir être exhaustif, nous n'en retiendrons ici qu'un très petit nombre, choisis à titre d'exemple pour leur portée générale : (60) (66) (906) (909) (944) (945) (946) (965) (966) (972) (982) (983) (1002) (1006) (1026) (1080). Ils ont périodiquement regroupé et complété les notions initiales jusqu'à mettre en place le schéma de base - nous dirions presque : "de routine " - des bouleversements tissulaires qu'engendre la lèpre lépromateuse.

A ce propos, il semble que les auteurs actuels tendent de plus en plus à reconnaître une évolution schématique des lésions en plusieurs étapes :

- Aux stades prénodulaires, les modifications sont très discrètes, atypiques, car elles revêtent le type inflammatoire banal. Toutefois, KHANOLKAR a signalé qu'une recherche minutieuse permettrait parfois de déceler déjà quelques histiocytes dont le cytoplasme renfermerait un ou deux bacilles acido-alcool-résistants, et pourrait montrer une basophilie diffuse : ce sont les " cellules fuchsino-philés " de KHANOLKAR dont la présence serait seule évocatrice à cette période (942) (1002) (1004).

*) En Histopathologie, le terme " macule " internationalement employé, tendrait à remplacer le mot " lépride " qui demeurerait plus volontiers maintenant réservé à l'usage clinique (942, p. 19).

- Des infiltrats apparaissent ensuite. Bien qu'ils se groupent autour des plexus vasculo-nerveux du derme, ils ne possèdent encore ni structure, ni topographie caractérisant la lèpre (961). Cependant, l'on observe déjà un certain nombre de dégénérescences axonales dans les nerfs cutanés qui trahissent davantage la Bacillose Hansénienne (1004).

- Ces lésions s'organisent enfin selon la structure typique du lépromome. On sait qu'il s'agit là d'un granulome lympho-histiocytaire parsemé par endroits de monocytes, de plasmocytes, de rares polynucléaires et de fibroblastes (931) (961) (1005). On sait encore que l'élément principal, évocateur de l'histopathologie lépromateuse, est cette grande cellule au cytoplasme pâle, parfois légèrement acidophile (1005), riche en vacuoles lipoïdiques (rendues spumeuses par coalescence) et généralement en bacilles acido-alcoolo-résistants. L'on nomme couramment cet élément suggestif : "Cellule de Virchow, cellule spumeuse, cellule lépreuse" en France, "Foamy ou Lepra Cell" en Angleterre, "Leprazellen" en Allemagne (767, p. 858) (961) (1004) (1005). Pourtant cette cellule à priori bien connue n'est plus regardée aujourd'hui comme une entité homogène exactement définie. Ainsi que nous verrons plus loin, son origine comme ses appellations variées ont suscité des controverses qui ne sont pas encore épuisées.

A côté de la population typique du lépromome, il convient de noter que l'on rencontre parfois des corps astéroïdes et des cellules géantes (921) (961, p. 19) (1028). Ils sont très rares (961, p. 19), mais la présence à cet endroit d'éléments qui appartiennent habituellement aux lésions de la forme tuberculoïde devrait certainement contribuer à remanier nos conceptions sur la formation des cellules lépreuses.

L'on admet qu'en dehors du traitement, le lépromome s'accroît et s'étend sans "focaliser" (931, p. 28), qu'il envahit les principales structures du derme, et qu'il se nécrose ou caséifie rarement en l'absence de surinfection (961) (1005). Le plus souvent en effet, le centre des nodules anciens montre une dégénérescence de type hyalin (767, p. 870).

2) La Lèpre Tuberculoïde :

Nous avons vu, en étudiant les classifications de la lèpre dans le chapitre consacré à sa clinique, comment la conception de cette forme polaire s'était peu à peu dégagée des travaux de JADASSOHN (281) et comment DARIER lui avait donné son nom de "lèpre tuberculoïde" en 1923 (275).

Déjà en 1890 et 1891, BOINET et BORREL (919) (920) avaient distingué la cellule géante qui forme l'élément central du granulome tuberculoïde, élément dont HENDERSON en 1928 (986)

puis MITSUDA en 1934 et 1935 (1028) (1029) complétaient l'étude par l'analyse des cellules de Langhans. En 1890 encore, DEHIO (955) décrivait des lésions nerveuses périphériques dans la lèpre " maculo-anesthésique " et ses publications étaient suivies par celles de VOIT (1086), de MARESTANG (1023) et d'ARNING (907) sur la formation des abcès nerveux, fréquents dans la lèpre tuberculoïde (767, p. 878). Plus tard, les travaux de ROTBERG (1061), SOUZA-CAMPOS et RIBEIRO (1069), GARZON et PITT (973), permirent de mieux connaître les névrites lépreuses.

Malgré tout, la forme tuberculoïde est apparue avec un aspect plus fluctuant que celui de la lèpre lépromateuse dont elle ne possède pas les critères bactériologiques et histopathologiques si définis. Ainsi par exemple, certains ont décrit dans les lésions les plus typiques qu'elle provoque des bacilles acido-alcool-résistants envacuolés ou libres, rares certes, mais néanmoins présents (1005) (767, p. 884), alors que d'autres au contraire semblent n'en avoir jamais trouvés (1040). Voici pourquoi " ... des léprologues avertis tels qu'Hemerijckx parlent aisément de tuberculoïdes bacillaires pour désigner ces cas ; Bechelli et Souza-Lima, se basant sur des contrôles histopathologiques considèrent comme fort rare la présence de bacilles chez les tuberculoïdes mineurs ; Chaussinand par contre admet qu'une bacilloscopie positive n'est pas exceptionnelle chez ces malades ". (LECHAT (1011)). Cependant l'on peut considérer maintenant avec DUBOIS (959) (961) que " ... la conception de léprides abacillaires est abandonnée ... l'on admet que les macules élevées ou planes ... contiennent de rares bacilles. Leur destruction par l'organisme limite grandement leur nombre ; en période de réaction cependant ils peuvent être plus nombreux " (961, p. 21).

Les images histopathologiques de cette forme sont également plus délicates à interpréter que celles données par le lépreux, car le granulôme tuberculoïde pose volontiers le problème du diagnostic différentiel entre la lèpre et d'autres affections d'une part, entre les différentes variétés de bacilloses hanséniennes non lépromateuses d'autre part (1011). Toutefois, d'importantes études, qui se firent aux alentours de la seconde guerre mondiale, ont permis de constater un certain nombre de structures lésionnelles identiques dans les diverses variétés de lèpres tuberculoïdes (932) (933) (950) (1032) (1043) (1060) (1070) (*). Elles sont constituées comme on sait par la présence, au contact de la vitrée épidermique, d'un infiltrat formé d'un anneau plus ou moins épais de lymphocytes et d'histiocytes, entourant des cellules épithélioïdes centrales qui confluent parfois pour donner les cellules géantes de Langhans. L'atteinte des rameaux nerveux survient très tôt et suscite dans les filets et les troncs atteints les réactions cellulaires responsables des dysesthésies précoces que l'on voit dans cette forme (961) (1004). Il n'y a pas de bande sous épidermique respectée comme dans la lèpre lépromateuse, et le stroma conjonctivo-élastique, dilascéré par l'infiltrat, est moins serré et plus

*) Nous renvoyons pour un complément bibliographique à la thèse de M. COUPRIE (943).

irrégulièrement disposé. Enfin, dans le tissu interstitiel, l'on peut apercevoir des résidus cellulaires et des bacilles primitivement ingérés, le tout résultant de la rupture fréquente des cellules épithélioïdes qui sont extrêmement fragiles (1005). PORTUGAL aurait montré que la proportion de ces différents constituants pouvait se modifier selon les types de tuberculoïdes (1011) (1015) :

- Dans la VARIETE PRETUBERCULOIDE, l'infiltrat encore discret revêt souvent l'allure indéterminée, et se trouve autour des vaisseaux ou des filets nerveux.

- La VARIETE FOLLICULAIRE est ainsi nommée parce que le granulôme qu'elle développe ressemble beaucoup au nodule tuberculeux. Dans le centre de ce granulôme, limité par une abondante couronne lymphocytaire, l'on a noté une quantité appréciable de cellules de Langhans entre les éléments épithélioïdes.

- Dans le TYPE SARCOÏDE, ces cellules sont au contraire très rares car la fibrose apparaîtrait plus massive, mais les corps astéroïdes seraient plus nombreux (931).

Naturellement, l'évolution modifie aussi la composition des infiltrats. En 1958, LECHAT (1011) insistait sur le fait que dans les cas de lèpre tuberculoïde en poussée évolutive, le centre des macules extensives montre une structure à l'aspect régressif indifférencié, alors que les bords sont le siège d'un infiltrat réactionnel dont l'architecture est typique.

Les phénomènes d'involution dus aux traitements viennent encore compliquer la tâche de l'histopathologiste car " un infiltrat non spécifique peut représenter le stade préliminaire comme le stade ultime d'une lèpre tuberculoïde " (LECHAT - 1011, p. 55).

Tout ceci est encore brouillé par le fait que les traitements peuvent en outre figer pour longtemps des stades normalement transitoires.

Cependant, c'est dans les groupes intermédiaires de la lèpre que la difficulté est à son maximum.

3) Les groupes intermédiaires :

On se souvient que le Congrès de Madrid en proposant deux groupes : Indéterminé et Borderline (ou dimorphe), n'avait pu résoudre le problème des classifications (287). Il avait seulement réussi à soulever une foule de suggestions et d'amendements qui achevèrent de compliquer la question. C'est pourquoi le Comité d'Experts de Tokyo avait décidé qu'entre les deux aspects polaires, les positions intermédiaires seraient graduées en fonction de l'indice

bacillaire des tissus, de la prédominance des cellules de Virchow ou bien des éléments épithélioïdes, de l'état des filets nerveux et de la zone sous-épidermique (288).

Or, sous l'influence des traitements, l'évolution peut osciller continuellement entre les deux formes polaires, tantôt vers l'une, tantôt vers l'autre, ou bien s'immobiliser en chemin dans un stade habituellement fugace, selon l'efficacité des médications employées et leur tolérance. La conséquence est que tous les critères histopathologiques aidant à la classification peuvent être faussés, ce qui permet les pires quiproquos. La signification même de certaines formes intermédiaires est remise en question.

- C'est le cas du GROUPE BORDERLINE, (ou dimorphe), que l'on considère généralement comme une variété de transition, due à l'évolution d'une lèpre tuberculoïde vers le type lépromateux (296) (297) (941) (1011). Pour WADE (296) KHANOLKAR et COCHRANE (282) (942), il s'agit bien d'une forme réellement isolable dans l'évolution de la lèpre. Pour LECHAT par contre, " il est difficile à préciser si la borderline forme un groupe à part dans la classification de la lèpre ", et il ajoute : " pour nous, il s'agit surtout d'un bouleversement introduit par le traitement sulfoné " (1011, p. 55). (cet auteur rappelle qu'un seul malade peut porter en même temps les manifestations des quatre groupes et types de lèpre).

Ainsi, l'on parvient à s'expliquer pourquoi les spécialistes ne sont pas d'accord sur les caractères histologiques du groupe dimorphe. Beaucoup s'en tiendraient par prudence à la description nuancée d'AZULAY (911) qui retrouve chez le même malade la présence d'infiltrats histiocytaïres et tuberculoïdes, juxtaposés ou non sur la même coupe. COCHRANE (942) ajoute à ceci que l'existence d'une bande collagène sous épidermique normale est constante, même dans les cas de borderline encore proche de la lèpre tuberculoïde, où les lésions de ce dernier type prédominent nettement. Enfin, l'on admet en général que les bacilles doivent être toujours présents dans les images typiques (911) (942) (1011). Ils sont abondants en principe. Mais d'après COCHRANE (942), leur densité importerait moins que leur persistance. Ainsi, la bactérioscopie, très longtemps positive, contrasterait par sa persistance avec celle de la forme tuberculoïde, plus fugace.

L'évolution de la lèpre borderline s'accomplit normalement en direction de la forme lépromateuse franche et passerait par un stade frontière où les lésions n'affirmeraient pas encore la structure finale. Or les sulfones font assez souvent retourner cette évolution à ses origines tuberculoïdes, ou l'immobilisent dans une variété " borderline chronique " comme l'ont montré CONVIT, SISIRUCA et LAPENTA (1011, p. 56).

Si l'on ajoute à tout celà que des lésions " borderline " résiduelles peuvent persister chez certains sujets devenus lépromateux, l'on comprend le danger qu'il y aurait à poser un diagnostic

purement histologique sans posséder en même temps aucune chronologie sur la clinique de la maladie dont on examine les biopsies : " L'histopathologie seule ne donne qu'un instantané très limité du film de l'évolution d'un cas de lèpre " (LECHAT (1011, p. 57)).

Cette nécessité de confronter les réponses microscopiques aux données de l'immunologie et de la clinique est encore plus impérative, s'il est possible, lorsqu'on étudie les structures lésionnelles de la lèpre indéterminée.

- La LEPRE INDETERMINEE, isolée par le Congrès de Madrid (287), ne fut officiellement reconnue qu'à celui de Rio de Janeiro, en 1963 (291). HEMERIJCKX (985) CAP (934) puis COCHRANE (942) ont insisté sur le fait que le terme " indéterminé " qualifie uniquement les formes de la maladie dont les lésions revêtent dès leur apparition un aspect atypique, et peuvent ensuite évoluer secondairement vers l'un des deux types polaires ou vers un stade " borderline ". Cette restriction exclut donc à la fois : et les manifestations préélépromateuses ou pré tuberculoïdes (942), et les stigmates résiduels d'une lèpre, d'abord affirmée, qui a secondairement régressé vers une forme indifférenciée (934).

Le granulôme inflammatoire aspécifique qui caractérise l'histologie de la lèpre indéterminée ne permet pas d'établir un diagnostic, aussi longtemps qu'on le retrouve sans bacilles. Ceux-ci, généralement absents d'après certains (1011, p. 55) seraient présents pour d'autres, mais en tout cas difficiles à repérer, et principalement concentrés dans les filets nerveux profonds de l'hypoderme (934, p. 63). Pour DUBOIS (961) l'indice bactérioscopique est faible dans les formes à tendance tuberculoïde, assez élevé pour celles qui peuvent évoluer vers le type L. Il aurait donc par conséquent une valeur pronostique non négligeable.

4) Les voies d'invasion bactérienne :

a) La dissémination sanguine.

De nombreuses observations ont mentionné une bacillémie sanguine dans la lèpre, comme l'ont fait remarquer JEANSELME et SEE (997) puis GOUGEROT (767, p. 857), qui en citent. Cette bacillémie est courante dans la forme lépromateuse (ou l'on peut même voir des bactéries à l'intérieur de certains éléments figurés du sang 1079)), mais elle est infiniment plus rare dans le groupe tuberculoïde.

Par ailleurs, MITSUDA en 1899 (1027), HALLOPEAU et LEMIERRE en 1900 (981) signalaient l'atteinte des troncs et des ganglions lymphatiques. Beaucoup de travaux vinrent ensuite compléter ces investigations. Ils ont montré notamment des lésions vasculaires pariétales riches en bacilles, surtout localisées au niveau du réseau capillaire artério-veineux et des vasa vasorum (1000, p. 131).

De la sorte, la dissémination bactérienne humorale fut admise.

b) L'envahissement par voie nerveuse.

Nous avons vu comment l'on avait décrit, vers la fin du siècle dernier l'atteinte des ramuscles nerveux terminaux et des corpuscules sensitifs par le bacille de Hansen. Dans le même moment DEHIO (955) et VOÏT (1087) montraient l'envahissement des rameaux superficiels. MARESTANG (1023) publiait en 1892 et 1893 une étude sur l'infiltration caséo-nécrotique des troncs sensitivo-moteurs de la lèpre dite " nerveuse ", et KELLOG (1001) complétait cette étude en 1896. GLUCK (976) s'attachait plus particulièrement l'an d'après aux lésions du médian et du cubital, et SOKOLOWSKY (1066) à celles du plexus brachial. TAKINO (1075) ROTBERG (1061) TORSSUJEW (1077) ERMAKOVA (963) (964) SOUZA-CAMPOS et RIBEIRO (1069) en particulier, reprirent et précisèrent aux abords de la seconde guerre mondiale les travaux faits antérieurement sur les troncs périphériques. Ils montrèrent que les altérations nerveuses prédominent dans ces types de lèpre que nous rassemblerions aujourd'hui à l'intérieur du groupe tuberculoïde. Elles y sont en effet précoces et bruyantes, surtout dans les " lèpres anesthésiques (767, p. 878 et 879), où la sclérose intra- et péri-fasciculaire habituelle, plus ou moins riche en bacilles et en amas cellulaires épithélioïdes, peut laisser place à la caséo-calcification et aux abcès nerveux, bien décrits par ARNING (907) BLASCHKO, FRUGONI, SCHIOTA, MUIR, COCHRANE, LOWE (767, p. 878), GARZON et PITT (973).

L'on sut très tôt que les ganglions nerveux n'étaient pas épargnés : SUDAKEWITCH (1071) l'aurait prouvé le premier en 1887 sur les ganglions rachidiens, et sur celui de Gasser. Comme cet auteur, BABES (913) retrouvait ensuite des bacilles acido-alcoolorésistants dans la capsule des cellules unipolaires, au niveau de laquelle UHLENHUTH (1079) montrera en 1900 les bactéries. Beaucoup plus tard, en 1955, KHANOLKAR (1003) prouvait à l'évidence qu'en effet, l'on parvient à voir des bacilles de Hansen aussi bien dans les cellules en T de Ranvier que dans leur capsule épithéliale. Enfin, le système nerveux central lui-même peut être atteint : VOÏT (1.086) signalait en 1898 des altérations de la moelle épinière. JEANSELME et MARIE (996) les ont analysées la même année, montrant qu'elles portaient dès le début sur les cordons postérieurs, les faisceaux de Goll et de Burdach, différant par cela même des lésions tabétiques. Ces notions furent complétées et confirmées ensuite, par LIE notamment, en 1930 (1014).

L'atteinte étagée du système nerveux sensitif, voire même sensitivo-moteur (1017, p. 225) (963) (964) laissait deviner une progression systématique des phénomènes inflammatoires et infectieux dont il fallait déterminer la direction. HOGGAN et HOGGAN (988) pensèrent tout d'abord qu'il y avait envahissement centrifuge, et cette opinion était reprise quatre ans plus tard, en 1886, par NEISSER (1037) qui l'aurait ensuite abandonnée (767, p. 879). Mais

GERLACH (974) eut, semble-t-il, le mérite de démontrer en 1891 avec une extrême élégance que les choses se passaient selon un processus inverse : choisissant un nerf de la région cutanée situé sous une macule, il le suivit jusqu'au tronc originel, prouvant ainsi que l'infiltration lépreuse diminuait à mesure, quand on s'écartait de la périphérie.

Un peu plus tard, DEHIO (956) puis LIE (1013) confirmaient ces vues. DEHIO toujours, estimait avec GERLACH que l'envahissement nerveux se faisait directement à partir de lésions cutanées. Et les travaux de MUIR (1034) semblèrent leur donner raison. KLINGMÜLLER au contraire était partisan d'une infection médiate par voie sanguine (767, p. 870) (*), et GOUGEROT pensait en 1936 que " le début des névrites se fait tantôt par la peau ... tantôt par apports vasculaires ou par métastase "... (767, p. 879).

L'incertitude demeura longtemps, car la marche ascendante et la nature des névrites lépreuses ont seulement commencé d'être explicitées au cours de ces dernières années, quand KHANOLKAR utilisa pour les étudier les techniques vitales au bleu de méthylène, en 1951 (1002) et 1955 (1003) (1017, p. 227). Ces travaux devaient se trouver complétés peu de temps après d'ailleurs par les analyses infrastructurales qui ont permis d'établir les données actuelles sur la question.

En 1957, NISHIURA, HARADA et IMAEDA (1038) localisaient de façon évidente, au microscope électronique, des bacilles. Ces derniers furent repérés non seulement au niveau des cellules lépreuses de l'endonèvre et des éléments schwanniens qui forment le " filament de Büngner ", mais aussi dans les cylindraxes adjacents. Ces descriptions coïncidaient avec celle de MUKERJEE et GHOSAL (1035), qui trouvèrent en outre des bactéries même dans les gaines de myéline. YAMAMOTO, NISHIURA, HARADA et IMAEDA confirmèrent en 1958 (1092) leurs travaux de l'année précédente.

En 1961, KHANOLKAR faisait le point sur le sujet.

Il écrivait :

" Comme il l'a été démontré récemment, les bacilles, agents pathogènes, pénètrent dans le revêtement cutané où ils sont absorbés - surtout chez les enfants jeunes et chétifs - par les filets nerveux qui sont en voie de développement dans le derme et l'épiderme. Les bacilles se multiplient dans l'axone de ces nerfs et pénètrent à l'intérieur des cellules de la gaine de SCHWANN (**). Ainsi protégés, ils peuvent se maintenir pendant de longues périodes à l'état latent. Stimulés par les changements physiologiques de l'organisme les bacilles se mettent à proliférer dans les filets nerveux ;

*) Tout comme l'étaient encore récemment WEDDEL et PALMER (1089)

* *) Les travaux de PALMER, REES, WEDDEL et de leurs collaborateurs (1045) (1058) ont montré les propriétés macrophagiques des Cellules de Schwann.

ils apparaissent en grand nombre dans les espaces interfasciculaires à partir desquels ils se répandent dans les tissus de l'endonèvre et du périnèvre. A ce stade, les bacilles sont englobés par les histiocytes qui se transforment par degrés - tantôt en cellules lépreuses de VIRCHOW, tantôt en cellules épithélioïdes - en fonction de la réponse immunologique de l'hôte ... Dans la forme lépromateuse, les lésions nerveuses sont probablement occasionnées par la pression que la forte accumulation de cellules lépreuses exerce en certains points sur les tissus de l'endonèvre et du périnèvre. L'atteinte des nerfs est plutôt lente dans cette forme de la maladie ; bien souvent, elle est transitoire et parfois même réversible. Par contre, dans la forme tuberculoïde, il se produit sous l'action des cellules épithélioïdes et de leur évolution, une nécrose des cellules de l'exsudat inflammatoire qui intéresse les fibres nerveuses, les tissus de voisinage et les éléments du collagène. Les altérations qui en résultent entraînent des destructions durables, voire définitives au niveau des nerfs atteints ... Ces transformations produisent au long des trajets nerveux principaux la formation d'épaississements accompagnés de névralgies et de troubles sensitifs ; elles aboutissent parfois à la constitution de collections nécrosées qui constituent les " abcès nerveux " de la forme tuberculeuse de la maladie " (1004, p. 250). L'auteur a d'ailleurs illustré ses explications d'un schéma devenu classique depuis (1004, p. 250) (1005, p. 128).

c) Discussion sur les voies d'invasion :

En définitive, trois modes de propagation sont possibles pour le bacille lépreux, une fois qu'il s'est introduit dans l'organisme. Trois modes dont l'importance comparative a suscité la controverse :

- L'extension de proche en proche semble favoriser seulement les phénomènes localisés. (Elles permet toutefois au passage la contamination des filets nerveux qu'englobe le processus).

- Les deux autres voies faciliteraient au contraire les disséminations larges et lointaines :

Il y a celle qui emprunte, comme nous avons vu, le réseau vasculaire sanguin et lymphatique. Depuis l'anéantissement par UNNA (1081) du concept des neuroléprides soutenu par DANIELSEN et BOECK (948), depuis la mise en évidence d'une bacillémie, l'on admet que c'est elle qui véhiculerait l'agent morbide aux viscères, dont les atteintes furent très tôt décrites, en particulier par RAKE (1049) dans le rein, FUJIUAMI (969) sur les fibres musculaires, GLUCK (977) (978) et NOEL (1039) au niveau des organes génitaux, JOSEPH (998) GOUGEROT (979) MITSUDA et OGAWA (1031) enfin.

Il y a la transmission cutané-neurale. L'on reconnaît classiquement la primauté de cette dernière, étant donné la fréquence et la précocité des impacts dermiques par rapport à ceux des viscères.

Cependant, la pénétration trans-cutanée du bacille, admise par la majorité des auteurs à la suite de travaux épidémiologiques et statistiques, est contestée par d'autres, notamment par WEDDELL et ses collaborateurs (1089). Ceux-ci pensent que le *Mycobacterium Leprae* traverse les parois intestinales ou pulmonaires et qu'il se trouve véhiculé par le sang jusqu'aux gaines de Schwann dont les cellules jouent le rôle d'effecteur sélectif. La propagation nerveuse serait alors secondaire.

A ce point, il faut remarquer que la lèpre, parce qu'elle intéresse tout particulièrement les tissus tégumentaires et nerveux, se présente au regard de l'embryologiste comme une maladie dont l'agent possède un tropisme préférentiel pour les dérivés de l'ectoderme.

Examinés avec cette optique, le passage direct sans solution de continuité depuis la peau jusqu'aux formations nerveuses du bacille, et sa transmission indirecte par voie sanguine aux organes mésenchymateux forment un ensemble de processus logique et cohérent.

Ainsi, l'analyse séparée des différents chemins empruntés par le bacille lépreux peut paraître bien arbitraire. Comme on vient de voir en effet, ceux-là semblent se compléter mutuellement et former un tout. La contamination de l'oeil nous en fournirait un exemple, bien qu'elle ne soit pas encore entièrement élucidée, notamment pour la rétine et le nerf optique (915) (939, p. 315). (*).

Si l'on ajoute à tout cela que l'on voit survenir dans certains cas de lèpre lépromateuse une généralisation de l'infection, où toutes les barrières de défense sont effondrées, (comme l'ont noté DAVEY et SCHENCK (954) en étudiant l'atteinte du système endocrine) il devient certainement bien difficile de doser entre elles les différentes voies qu'emprunte cet envahissement bactérien massif.

5) Macrophages et bacilles lépreux.

Dès la fin du siècle dernier, l'on rechercha l'origine et la nature des cellules évocatrices que l'on voyait dans les formations lépreuses, tant tuberculoïdes que lépromateuses. C'est ainsi que les cellules épithélioïdes et leur aggrégation en plasmodes géants furent tout spécialement étudiées par CAJAL (1050) BOINET et BORREL (919) (920), BERGENGRÜN (916) et MITSUDA (1028) (1029).

*) Elle se ferait par voie sanguine pour les corps ciliaires et par propagation nerveuse pour la cornée à partir du V dont les terminaisons se ramifient dans la membrane de Bowman . L'on a décrit enfin une atteinte par propagation de voisinage à partir du derme facial, du nez, de l'appareil lacrymal et des paupières (939 , p. 311).

Dans le même temps, NEISSER (1036) (1037) CASCOS et LLOMBARD (935), HENDERSON (986) FRIEDHEIM (968), KOIKE (1010) MITSUDA (1030), GANS et STEIGLEDER (972) ainsi que SHAFFER (1064) cherchaient sans y parvenir tout à fait à définir la cellule lépreuse d'après ses caractères morphologiques.

Ces travaux, GOUGEROT les résumait ainsi en 1936 :
" La structure histologique [à savoir : la transformation de macrophages en cellules épithélioïdes ou en cellules lépreuses] est commandée par la répartition des bacilles, comme l'ont montré, dans la tuberculose, Léon Bernard et Gougerot (1907), et par les phénomènes d'allergie et d'immunisation, ainsi que l'ont souligné Jadasohn [994] et Lewandowsky " (676, p. 858).

Les données inframicroscopiques récentes ont permis de confirmer ces notions. KHANOLKAR (1004) (1005) les a portées sur un diagramme qui illustre ceci : Après avoir suivi l'axone des nerfs périphériques, les bacilles de Hansen sont captés par des histiocytes macrophages. Selon qu'il existe ou non de réaction immunitaire chez l'hôte, ceux-là se transforment graduellement en cellules épithélioïdes ou en cellules lépreuses.

a) - Dans le premier cas, l'auteur distingue les stades E_1 initial ; E_2 où les noyaux deviennent pycnotiques, ou les cytoplasmes contiennent des corps en pelure d'oignon " (★) ; enfin le stade ultime E_3 , nécrotique, où la cellule se rompt.

b) Dans le second, le stade L_1 se marque par la présence d'une petite quantité de bacilles et de gouttelettes opaques ; le stade L_2 voit se multiplier les bactéries, tandis que les gouttelettes prennent un aspect bulleux ; enfin le stade L_3 où la cellule est rendue véritablement spumeuse par la confluence des gouttelettes opaques vacuolisées à l'étape L_2 . Les bacilles dégénèrent à ce moment.

Malheureusement, ce schéma très clair se trouve compliqué dans la réalité par deux faits :

- Tout d'abord, il apparaît que les histiocytes ne seraient pas la seule source de cellules épithélioïdes ou lépreuses. Il semble en effet d'après les travaux rapportés par LUMSDEN (1017, p. 247) et par LONG (1016) que les cellules de Schwann, dont le pouvoir macrophagique est maintenant démontré, pourraient se transformer aussi en cellules lépreuses.

- Ensuite, l'on discute la dénomination même de " cellule lépreuse ". FITE (967), en particulier, voudrait la séparer des termes : " cellule vacuolée ", " cellule riche en bacille ", " cellule de Virchow ", longtemps pris pour synonymes. Seulement, il reste à trouver une définition de cette " cellule lépreuse " stricto sensu, car l'on

ne sait s'il faut choisir comme critère morphologique principal sa vacuolisation suggestive ou bien les arrangements bacillaires de son cytoplasme. De ce fait évidemment, assigner une place à la classique " cellule de Virchow " devient un problème.

Pour INGRAM et BRAIN (993), les macrophages au début de leur vacuolisation sont des " cellules pré-Virchowiennes " qui se transforment en " cellules de Virchow " typiques quand la vacuolisation est avancée.

BRIEGER (923) critique cette conception, mais ne semble pas rejeter l'idée que la cellule de Virchow puisse représenter un stade de maturation de la cellule lépreuse. Toutefois, avec GLAUERT (928) (929), elle estime que ce dernier élément est essentiellement caractérisé par la présence d'inclusions osmiophiles qui lui sont propres. Il faudrait alors le distinguer du macrophage riche en bacilles et capable de donner des colonies extra-cellulaires, jusqu'à ce qu'on puisse montrer qu'ils procèdent l'un de l'autre.

FITE (967) remarque d'autre part qu'une multitude d'autres cellules-épithéliales, endothéliales, conjonctives, séminales - peuvent comporter des bacilles dans leur cytoplasme. Mais, seuls, les histiocytes parviendraient à se vacuoliser. Cette vacuolisation, constamment absente aux premiers stades évolutifs, apparaîtrait ensuite. Il s'agirait là d'un phénomène fréquent mais non obligatoire, de sorte que FITE, toujours, incline à préférer chaque fois que c'est possible l'expression : " cellule vacuolée " au terme " cellule lépreuse ". Et ce même auteur termine sa communication en disant : " Si l'on me demandait une définition de la cellule lépreuse, je serais incapable de répondre " (967, p. 245).

Ainsi donc, comme pour les autres manifestations histopathologiques de la lèpre, les modes de classements usuels que l'on applique aux cellules de cette maladie mènent à l'impasse. Il ne saurait en être autrement, car ces classements sont établis sur l'étude purement morphologique d'éléments isolés de leur contexte. De la sorte, on ne se donne jamais qu'un aperçu figé de phénomènes évolutifs qu'on saisit arbitrairement en un point quelconque de leur déroulement.

Considérons au contraire les relations dynamiques : bacille-cellule colonisée - réactions immunologiques de l'organisme hôte. Si l'on prolongeait les tentatives de KHANOLKAR en se basant sur cette triade, peut-être qu'il deviendrait alors plus facile d'ordonner les innombrables formes décrites de façon logique et homogène, en tant que maillons de lignées cellulaires qui se modifient sous une triple impulsion. Certes, il manque actuellement trop de données pour que l'on puisse encore établir sans lacune une telle classification. Mais depuis quelques années, les recherches faites au microscope électronique ne cessent d'apporter des renseignements précieux qui pourraient amener, semble-t-il, des progrès dans ce domaine.

B - LES PREMIERES RECHERCHES AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE.

Comme nous l'avons signalé au début de ce chapitre, nous mentionnerons simplement quelques travaux parmi les principaux, sans nous attarder à leur analyse, que nous projetons de faire ultérieurement.

Deux champs d'exploration s'offraient aux chercheurs : l'étude du *Mycobacterium Leprae* avec son organisation interne, et celle des cellules colonisées. Très vite il apparut nettement à ces dimensions infra-microscopiques que ces deux secteurs étaient trop intriqués pour être analysés séparément, puisqu'il fallait observer de préférence le bacille de Hansen dans ses formes intra-cytoplasmiques pour être sûr de son identité.

Le MYCOBACTERIUM LEPRAE.

Il semble cependant que les premiers résultats aient été publiés sur le bacille de Hansen d'abord.

En premier lieu, on l'étudia non coupé et dans son ensemble, soit au sein des tissus biopsiés, soit de façon plus aléatoire en suspensions. Puis les techniques progressèrent. L'on améliora les fixateurs et les tampons (1044) (1048) (1062). Les premières coupes de bacilles devinrent possibles grâce au perfectionnement des ultratomes, notamment grâce à la mise au point de l'avancement thermique par PORTER et BLUM en 1953 (1047). L'on commença dès lors à fouiller les bactéries jusque dans leurs structures intimes.

Au fur et à mesure qu'on la découvrait, l' "anatomie " du bacille lépreux était comparée à celle de nombreuses autres bactéries, actinomycètes ou non, qui faisaient l'objet d'études parallèles. On fit ces comparaisons dans l'espoir de distinguer l'agent de la lèpre par quelque particularité morphologique décisive. Mais nous verrons qu'elles n'ont jusqu'à présent livré sur ce point aucune conclusion suffisante.

Il semble bien que nous devions à BISHOP, SUHRLAND et CARPENTER (917, p. 3) les premières micrographies du bacille de Hansen, publiées en 1948 au Congrès International de la Havane, micrographies que ces auteurs comparèrent à celles d'autres mycobactéries cultivables (*M. Lepraemurium*, *M. Tuberculosis*). Il s'agissait de vues globales car les sections ultrafines n'étaient pas encore possibles sur ce matériel.

A partir de 1954, BRIEGER, GLAUERT et leurs collaborateurs (927) (928) (929) parviennent à faire des coupes ultrafines de mycobactéries diverses (*M. Avium*, *Phlei*, *Tuberculosis* d'abord, puis de bacille lépreux (929)). En section transversale, ces derniers montraient des zones denses interprétées comme des corps

poly- ou méta-phosphates moins réguliers que dans le M. Phlei, des formations filamenteuses et des granules plus clairs qui pouvaient correspondre à un appareil nucléaire.

Reprenant ces observations, YAMAMOTO, NISHIURA, HARADA et IMAEDA (1092) constataient en 1958 que de telles formations vues au microscope électronique correspondent aux zones Feulgen (+) mises en évidence par l'examen photonique fait en parallèle. Ceci leur fit soupçonner que ces filaments n'étaient autre chose que des chromosomes, qui se voyaient uniquement d'ailleurs sur les bacilles bien portants. Ils notaient aussi après MALFATTI et JONQUIERES (1020) (1021), BRIEGER et GLAUERT (929), des modifications bacillaires sous traitement sulfoné. Il s'agissait de granulations cytoplasmiques et de condensations tinctoriales bipolaires. De telles particularités ont été retrouvées à l'intérieur d'autres mycobacteriaceae, comme le B.K. dans son type A, où KNAYSI et ses collaborateurs (1009) leur octroient une origine nucléaire, de même que BISHOP, SUHRLAND et CARPENTER (917) l'ont fait à propos du B.H. Pour DAS GUPTA et DE (952) qui reprenaient les vieilles théories de MANALANG (1022), l'arrangement bipolaire traduirait une phase de multiplication rapide. On verra qu'à cette conception se sont opposés les travaux de REES, de VALENTINE et de leur équipe (1054). Enfin, des renforcements médians ont été observés par MALFATTI (1020) comme par YAMAMOTO et ses associés (1092) qui ne savaient s'il s'agissait d'un artéfact de fixation ou de l'effet du traitement sulfoné.

SOUZA-ARAUJO en 1955 (1067), BRIEGER et GLAUERT en 1956 (929) s'attachèrent à détailler les enveloppes bacillaires de la bactérie lépreuse humaine. En 1959, CHATTERJEE, DAS GUPTA et DE (937) montraient que c'était une double membrane qui limitait le cytoplasme. Il semble par ailleurs que dès 1953, MALFATTI (1021) ait soupçonné la nécessité vitale de cette membrane dont on ne savait pas encore l'exacte structure, mais qui semblait s'altérer à la mort du bacille. En 1958, YAMAMOTO (1092) reconnaissait dans les enveloppes du B.H. un " Cell Wall " formé de trois assises superposées. Trois ans plus tard, IMAEDA et CONVIT (992) distinguaient là une couche moyennement opaque de 6 à 10 m μ , doublée intérieurement d'une ligne dense de 3 m μ considérée comme la couche externe de la double membrane. En dehors de ce " Cell Wall ", une bande claire qui l'entoure sépare celui-ci, soit des " gouttes opaques " de Yamamoto, soit d'une couche encore plus périphérique, diffuse et moins dense que les gouttes opaques. (Ce halo, qui aurait d'abord été décrit par SOUZA-ARAUJO en 1955 (1067), s'est trouvé discuté par certains auteurs.) Artéfact pour CHATTERJEE, DAS GUPTA et DE (937) notamment, enveloppe cireuse pour IMAEDA et CONVIT (992), phase aqueuse tenant les métabolites du bacille en suspension pour IMAEDA (990), le " Cell Wall " s'est retrouvé chez les autres mycobactéries étudiées (936) (970) (1065) (1074).

* correspondant à la gaine bacillaire

En 1959, BRIEGER, GLAUERT et ALLEN (930) décrivent le système des membranes intra-cytoplasmiques contenu dans le *Mycobacterium Leprae*, et le comparèrent à celui qu'avaient observé : RYTER et ses associés (1062), KELLENBERGER et ses collaborateurs (999) (1000) dans le *Bacillus Subtilis*, SHINOHARA et son équipe (1065) dans l'agent de la tuberculose aviaire, GLAUERT et HOPWOOD (975) enfin dans *Streptomyces Coelicolor*. La signification de cet organelle demeurait incertaine. GLAUERT, BRIEGER, ALLEN et HOPWOOD (930) (975) inclinaient à l'apparenter au réticulum endoplasmique, tandis que WOUTERA VAN ITERSSEN (1090), travaillant sur le *Bacillus Subtilis*, pensait qu'il jouait un rôle dans la formation de la membrane plasmique. L'on admet actuellement la conception de MUDD (1033) qui en a fait un équivalent mitochondrial car on a pu en extraire récemment des enzymes respiratoires tels que des cytochromes.

Considérant l'aspect général du Bacille de Hansen et les variations que présentent ses affinités tinctoriales au microscope polarisant comme à celui électronique, DAS GUPTA et DE (952) distinguaient quatre aspects dont ils firent quatre formes évolutives : la forme granuleuse, la forme allongée - toutes deux à condensations bipolaires - une forme longiligne dense et homogène, une dernière enfin, très étirée, dont l'imprégnation irrégulière présentait des plages sombres ou claires alternées. Nous l'avons dit, les travaux de VALENTINE et de ses collaborateurs, tout en constatant de tels aspects sur le *M. Lepraemurium* dont ils se servaient, se sont partiellement opposés aux conclusions de DAS GUPTA et DE. En effet, si HART et VALENTINE (984) ont montré que le *M. Lepraemurium* s'allonge considérablement lorsqu'il est cultivé selon les techniques de REES et GARBUTT (1051), et que cet allongement est aisément vérifiable au microscope électronique, ils n'ont pu prouver que le bacille multipliait en dehors des cellules vivantes. D'autre part, ils ont démontré que les éléments dont l'imprégnation était irrégulière représentaient des formes de dégénérescence plutôt que de résistance. Avec Mc. FADZEAN en 1958 (1018) et en 1959 (1019), puis avec REES et WONG en 1960 (1057), VALENTINE prit des souches de *M. Lepraemurium* dont la viabilité était variable. Il en contrôla la virulence par inoculation à la souris, puis étudia conjointement leur morphologie au microscope électronique. Les altérations tinctoriales trouvées coïncidèrent avec une perte de la virulence dans 90 % des cas. VALENTINE toujours tente en 1961 et 1962 (1082) (1083) d'estimer le poids des bacilles en évaluant leur opacité au microscope électronique : La dégradation des corps bactériens pouvait aller jusqu'à l'aspect optiquement vide du contenu des enveloppes, qui parviennent à persister ensuite fort longtemps dans les tissus atteints, mais désertées de leur cytoplasme (1055). REES, VALENTINE et leurs collaborateurs (1053) (1054) (1057) comparèrent aussi leurs données infrastructurales avec celles que leur apportait le microscope photonique après coloration au Ziehl. Ils confirmèrent ainsi tout d'abord l'opinion d'HANSEN, de LOOFT (1894) (983) et de DAVEY (953), à savoir que les irrégularités tinctoriales traduisaient une dégénérescence. Ils montrèrent ensuite

que la coloration de Ziehl ne se fixait pas sur les enveloppes comme on le pensait (908) mais dans les cytoplasmes. En effet, l'opacité aux électrons de ces derniers augmentait après coloration à la carbol-fuschine ; celle-ci traduisait l'aspect granuleux, trouvé au microscope électronique, de ces cytoplasmes altérés dont le poids, mesuré selon les techniques de REES et VALENTINE, augmenterait alors que celui du " Cell Wall " resterait inchangé (1055).

Ces résultats conduisirent tout naturellement à définir un indice de viabilité applicable au contrôle de l'efficacité thérapeutique. En 1962, de nombreux expérimentateurs et cliniciens extrapolaient du M. Lepraemurium au B.H. et confirmaient l'intérêt effectif de cet indice que d'aucuns estimaient capable de traduire avec fidélité la sensibilité et surtout la résistance de M. Leprae aux traitements, sulfonés en particulier (953) (1052) (1088).

Le bacille de la lèpre, dans sa situation intra-cytoplasmique, n'est pas une entité isolée, qu'il soit humain ou animal. Il fait au contraire partie d'un ensemble, surtout au sein des globi où il demeure encore bien malaisé de discerner ce qui appartient en propre à la bactérie et à la cellule colonisée. Voici sans doute une difficulté supplémentaire d'ajoutée à l'identification des mycobacteria leprae en culture, car justement peut-être que ces bacilles ne sont plus tout à fait eux-mêmes une fois extraits de leur hôte macrophage. Ainsi par exemple, quand on se reporte à l'étude des enveloppes, on se demande si les formations que l'on discerne immédiatement à l'extérieur du " Cell Wall ", comme le halo clair ou les gouttelettes opaques, sont élaborées par le microbe envahisseur, produites par la cellule qui l'héberge, ou bien encore par les deux à la fois. C'est pourquoi l'étude infra-structurale des cellules lépreuses demeure étroitement liée à celle de l'agent morbide qui les envahit.

Les CELLULES LEPREUSES (*).

Depuis quelque temps, l'analyse comparée des réactions qui survenaient dans les cellules colonisées par un agent pathogène permettait aux virologistes d'identifier un certain nombre de micro-organismes morbifiques par les lésions spécifiques qu'ils provoquaient. De tels résultats encouragèrent alors BRIEGER et GLAUERT en 1954 (928) à prospecter avec ces méthodes comparatives les lésions tuberculeuses d'abord, lépreuses enfin (930). Ces chercheurs purent ainsi décrire l'aspect infra-microscopique des amas cellulaires dont les plus petits

*) Eu égard à l'analyse que nous avons faite à propos de ce terme, nous préférons employer le pluriel, plus général, que de parler de " la cellule lépreuse " afin de ne pas retomber dans la controverse.

se trouvaient libres au sein du cytoplasme, alors que les globi importants se trouvaient ensachés dans une membrane périphérique. On pensa que cette membrane était le vestige d'un macrophage détruit précédemment et absorbé par la cellule examinée. Cette origine s'est trouvée combattue par YAMAMOTO et son équipe (1092), par CHAPMAN, HANKS et WALLACE (936), IMAEDA et CONVIT (992) qui voyaient là une vésicule de phagocytose due à l'invagination de la membrane plasmique de la cellule lépreuse.

BRIEGER, GLAUERT et leurs collaborateurs s'attachèrent particulièrement aux formations pathologiques que contiennent les cytoplasmes des macrophages colonisés. Ils détaillèrent ainsi l'aspect infra-microscopique de l'inclusion spumeuse, qui leur apparaissait comme l'élément le plus caractéristique de la cellule malade (929) (930). Ils lui ont décrit une évolution à partir de " corps denses " qu'ils ont trouvés associés à des bacilles plus ou moins dégénérés .

Ces corps, enclos dans une membrane lipoprotéique , comportent une matrix très osmiophile formée de fines gouttelettes , elles-même serties par une zone dense. L'accroissement et la confluence des gouttelettes conduiraient tout l'ensemble, considérablement développé, à prendre l'aspect spumeux vu par Virchow au microscope optique (905) (923) (925) (926). La présence des " corps denses " dans des macrophages actifs, au voisinage de bactéries altérées, à l'intérieur de zones ayant une activité acide-phosphatasique, le fait qu'ils soient entourés d'une membrane semblable à celle des lysosomes, tout cela les apparente à ces dernières formations. Aussi, bien que les réactions de HOLTS et HICKS (989) y soient faibles , BRIEGER et ALLEN les ont appelés " Cytosomes " (905) (925).

La morphologie de ces " Cytosomes ", et leur évolution correspondent à celles de formations que YAMAMOTO et ses collaborateurs décrivaient sous le nom d' "Opaque Droplets " dans une publication datée de Janvier-Mars 1958 (1092) (*). Ces derniers en effet ont vu dans certains cas le bacille apparaître, entouré d'un matériau relativement dense : les " gouttelettes opaques ". Dans ces gouttelettes, des espaces spumeux, transparents aux électrons cette fois, apparaîtraient autour du bacille. Une fine couche sombre limiterait ces espaces. Ceux-ci conflueraient, s'accroîtraient, repousseraient en une mince assise périphérique les résidus denses de la gouttelette opaque initiale. La formation spumeuse ainsi produite envahirait secondairement le cytoplasme entier de la cellule lépreuse, bourrée de bacilles, refoulant noyau et mitochondrie à la périphérie. A l'instar des " cytosomes ", ces " gouttelettes opaques " sont considérées comme des lysosomes (1008). Les études chimiques faites par UEDA (1078) YAMAMOTO et coll. (1092) SUGAI (1073) et IMAEDA

*) et annoncée par NISHIURA, HARADA, IMAEDA dans l'International Journal of Leprosy dès 1957 (1038).

(990) montrent la composition lipo-protéique de ces formations pathologiques et révèlent une déviation du métabolisme lipidique de la cellule malade, due peut-être à l'action conjuguée de l'activité bacillaire et d'une altération dans l'équipement enzymatique de la cellule elle-même (990).

Les inclusions spumeuses contiennent en nombre et en état variable des mycobactéries qui peuvent se trouver par ailleurs à l'état libre dans le cytoplasme hôte (922) (923).

A considérer l'ensemble des inclusions visibles dans une cellule lépreuse en activité, il semble que l'on puisse reconnaître deux catégories d'éléments : Des formations osmiophiles d'une part (922), des vésicules non osmiophiles d'autre part. Ces dernières contiennent parfois des organelles cellulaires dégradés, et pourraient être par conséquent rangées parmi les cytolysosomes ou autolysosomes (922). D'autres paraissent bien contenir de la glée (921) ; avec les formations osmiophiles qui comportent des débris bacillaires, elles seraient alors à rapprocher des phagosomes ou phagocytomes.

Lorsqu'elle n'est pas encore totalement envahie par ces formations pathologiques, la cellule lépreuse présente un cytoplasme, et les organites que celui-ci contient apparaissent normaux (923) (991) (1092). Il convient toutefois de noter l'abondance du chondriome, dont les éléments se trouvent souvent en contact plus ou moins étroit avec les diverses inclusions anormales, la limite des globi et les corps bactériens qui plongent dans le cytoplasme colonisé (922).

C - CONCLUSION.

Les investigations précises que l'emploi du microscope électronique autorise amènent, mieux encore que le microscope photonique, à considérer le bacille de Hansen et sa cellule, hôte ou effectrice, comme un ensemble. L'évolution de cet ensemble est dynamique car elle est le résultat d'une lutte active entre l'agent morbide de la lèpre et le macrophage dans lequel il se trouve, ou sur lequel il agit.

Aussi bien, il apparaît que la complexité des classifications cytopathologiques et les problèmes presque insolubles qu'elle pose vient sans doute de ce que l'on est trop volontiers tenté de définir sur des aspects morphologiques isolés ce qui se présenterait, dans la réalité, comme une évolution progressive et ininterrompue des cellules et du tissu. Il semble que la microscopie électronique devrait permettre de remédier aux lacunes qui persistent, en multipliant les examens détaillés des lésions cellulaires et bactériennes. Par voie de conséquence, le processus des remaniements tissulaires devrait s'en trouver quelque peu clarifié.

R E C A P I T U L A T I F

RECAPITULATIF

LE CONCEPT LEPREUX.

La terreur qui demeure communément encore attachée au mot même de " LEPRE " prend sa source dans les croyances séculaires de l'Ancien Monde.

Depuis des temps immémoriaux, la maladie a frappé l'imagination de l'homme quand elle apparaissait grave. En effet, elle était alors de nature à lui faire ressentir avec une acuité toute particulière son impuissance et sa fragilité devant des forces supérieures, maléfiques et mystérieuses, qu'il subissait en les traduisant comme le châtimement des Dieux courroucés.

Pourquoi en les traduisant ? Parce que les populations primitives ont un sens profond - palpable - de la justice et qu'elles n'imaginent pas un malheur gratuit ; parce qu'aussi, un danger que l'on définit est moins effrayant qu'une menace imprécise ; parce qu'enfin l'intelligence humaine tend à refuser ce qu'elle n'explique pas, donc à interpréter ce qui lui est imposé. Ainsi apparut probablement la notion de " syndrome religieux " liés à la faute.

A l'intérieur de ces syndrômes mystiques, de nombreuses dermatoses devaient tout naturellement occuper une place de choix parce qu'elles étaient voyantes et qu'elles possédaient une symptomatologie spectaculaire, souvent repoussante. Confondues entre elles, ces maladies furent rassemblées par groupes, ou même regardées tout d'un bloc et considérées comme les formes cliniques d'une même affection. Naturellement, le mal ainsi constitué possédait un grand polymorphisme, une évolution imprévisible, déconcertante et souvent inexorable qui aiguïsait les superstitions.

La bacilliose de Hansen fut distinguée de bonne heure en plusieurs points de l'Asie, là où la science médicale était bien développée. Les Hindous et les Chinois notamment paraissent l'avoir isolée puis soignée plus de mille ans avant l'Ere chrétienne. Toutefois, cela ne les empêcha pas de considérer en même temps la lèpre vraie comme une punition divine. C'est pourquoi ils la réunirent volontiers aux autres "syndrômes" dermatologiques jugés coupables, dont l'aspect était voisin, et avec lesquels ils finirent par la confondre trop souvent. La méprise se trouva définitivement stabilisée quand d'autres civilisations reçurent, directement ou non, le patrimoine scientifique qui s'altéra en se transmettant.

Le "Concept Lépreux" était né.

On voit qu'il traduisait, non pas une maladie précise, mais un ensemble mystique de dermatoses où l'infection Hansénienne se trouvait sans doute primitivement incluse, en Extrême-Orient du moins. Tel quel, ce concept allait peu à peu supplanter en importance tous les autres syndrômes religieux d'allure chronique. De par la lenteur même de son évolution morbide, il devait faire peser sur l'humanité une angoisse latente qui n'a pas encore disparu dans notre monde moderne. Il devait aussi défigurer la lèpre véritable, à laquelle il devient nécessaire de rendre maintenant son réel visage.

Classiquement, les Hébreux ont imaginé le "Concept Lépreux", parce que Moïse l'a consacré dans le Lévitique, à peu près 1400 ans avant Jésus-Christ. Or les recherches que nous avons faites à ce sujet nous laissent entrevoir que la civilisation hébraïque n'apparaîtrait pas en fait à l'origine de ce concept. La confusion entre diverses maladies cutanées groupées sous un même nom, l'idée du péché causal, tout cela existait très probablement en Orient, avant les textes Mosaïques, dans la tradition orale de l'Inde ultérieurement fixée par les Védas, comme dans les écrits Egyptiens et Chinois. Tout cela existait aussi en Occident, avant la Bible Septuaginte, depuis les grands déplacements militaires et marchands de l'Antiquité.

Nous nous garderions pourtant de négliger le rôle que joua l'Ancien Testament, et plus particulièrement le Lévitique. Tout d'abord ce dernier n'utilisa qu'un seul mot : "Tsara' ath" pour désigner toutes les maladies de la peau. Le "Concept Lépreux" s'en trouva renforcé. Mais surtout, à partir de la Bible Septuaginte élaborée par la diaspora d'Alexandrie, à travers la Vulgate, qui en tira sa traduction Romaine, l'image de la Lèpre contenue dans la "Tsara' ath" se diffusa avec force dans toute la chrétienté naissante. Et chaque chrétien fut imprégné de ce concept religieux: De la sorte, la culture Israélite évinçait par le truchement de la Foi les différentes influences orientales sur ce point précis comme sur tant d'autres.

Voici pourquoi, en fin de compte, les Juifs donnèrent l'impression que tout venait d'eux, alors qu'ils transmettaient seulement à l'Europe ce qui leur serait parvenu des Indes, par la Mésopotamie et l'Egypte bien longtemps auparavant.

LA LÈPRE VRAIE DE L'ANTIQUITE AU MILIEU DU XIX^e SIECLE.

Déceler et localiser à travers les âges la présence de l'infection attribuée au bacille de Hansen est une tâche difficile. Cette tâche serait même fort périlleuse si les chercheurs ne disposaient pas d'indices précieux : les traditions consignées de l'Inde et de l'Egypte, les momies trouvées dans la Vallée du Nil ou au Pérou, et un peu partout, des ossements dont les stigmates, bien qu'évocateurs, ne sont pas toujours spécifiques et ne valent alors que dans un contexte. Toutes les fois que ces indices ont manqué, l'on est demeuré dans l'incertitude. Ainsi, on retrouve la lèpre vraie dans presque tout l'Orient antique, en Inde, dans les régions Hymalayenne, en Indochine, en Chine, en Egypte. Mais l'on n'a rien pu découvrir qui intéresse la Mésopotamie et le Japon d'avant le XVIII^e siècle. Ainsi l'on ne peut rien dire, bien que l'on soit convaincu de leur contamination. Les Hébreux nous plongent dans l'hésitation. La vaguesse même du substantif " tsara'ath ", l'imprécision des symptômes qu'il résumait n'ont pas permis de déterminer rigoureusement la présence de la bacillose Hansénienne dans le syndrome d'ensemble. Une telle incertitude a suscité beaucoup de controverses qui ne sont pas encore épuisées. Il paraît pourtant bien probable que le peuple Juif a connu la Lèpre vraie qui désolait dans le même temps les populations voisines. L'histoire d'Ozias semble d'ailleurs en évoquer sérieusement un cas, pour certains.

En étudiant les manifestations décrites par le Lévitique, nous avons en tout cas noté que les formes tuberculoides et intermédiaires présentaient assez de signes objectifs pour faire partie de la " Tsara'ath ". Nous avons été frappé de voir qu'il n'en va pas de même pour le type lépromateux pur, non ulcéré : ses nodules ne pouvaient être considérés comme des taches dépressives ni comme des plaies torpides - symptômes nécessairement reconnus par la loi de la quarantaine - mais comme des tumeurs, qui étaient formellement exclues de la " tsara'ath ". Ainsi, très probablement, la lèpre lépromateuse n'amenait seulement l'éviction hors de la communauté que parvenue au stade de l' "ulcère " ou de la " chair vive ". Etant donné ce que l'on sait de la contagiosité de cette forme, la remarque nous paraît devoir être soulignée.

En Occident, le Monde Greco-Romain connut la Lèpre vraie. Les observations cliniques de Celse, d'Arétée le Cappadocien et de Gallien ont permis de l'affirmer puisqu'elles décrivirent la maladie en l'isolant sous le nom " d' Elephantiasis ", d' " Elephas " ou

de " Satyriasis ". Les légions Romaines disséminèrent le Mycobacterium Leprae jusqu'aux limites des territoires qu'elles conquièrent. De l'Angleterre, selon la tradition, les Vikings l'auraient importé en Scandinavie. Mais cette péninsule semble bien avoir été infectée aussi par les routes terrestres de l'Ouest, du Sud et de l'Est.

La civilisation Romaine avait donc appris à distinguer la lèpre vraie quand survint la traduction de la Vulgate, avec les conséquences que l'on sait. A ce propos, deux questions viennent à l'esprit :

- Comment les erreurs de la Bible sont-elles parvenues à étouffer les progrès que la médecine venait de faire ?

- Pourquoi fallut-il attendre le VIII^è siècle pour que la crainte de la lèpre se généralisât et que l'on ouvrît les premières léproseries ?

A ces questions, il nous a semblé qu'une réponse était possible :

Au moment où la Vulgate apparaît, deux mondes s'affrontent intensément. D'un côté, c'est le monde intellectuel où la science précise cherche à situer toute chose en des limites nettes, prosaïques, et tend par conséquent à bien individualiser rationnellement chaque maladie comme une entité définie. En face, au contraire, s'affermir sans cesse le monde spirituel qui soumet le matériel à l'immatériel et qui tend par là, lui, à considérer non plus comme un syndrome déterminé, mais un lot confus de maladies parfois très disparates, réunies seulement entre elles par une signification morale identique. Très rapidement, les croyances religieuses dominèrent les sciences exactes. Dans le domaine médical, ce triomphe allait couvrir pour longtemps la voix des cliniciens antiques. L'Elephantiasis Graecorum, un moment différencié, allait retourner presque complètement à la " Tsara' ath " devenue " Leprae ".

A l'intérieur de ce groupement morbide, il est probable que la bacilliose de Hansen ne se fit pas remarquer tant qu'elle resta peu fréquente. Mais quand elle se répandit au VIII^è siècle - lors de l'invasion Arabe sans doute - elle devint la principale d'entre les dermatoses " Lépreuses ", dont certaines connurent peut-être d'ailleurs, une recrudescence parallèle. (Il semblerait même que la lèpre lépromateuse soit entrée, à la suite des descriptions gréco-latines, dans le groupement péjoratif " lepra ", alors qu'elle ne correspondait pas auparavant aux descriptions canoniques de la " Tsara' ath ".)

Il est alors logique que l'on ait ressenti la nécessité d'instituer des Lazarets spécialisés.

Au seuil du Moyen-Age, l'on retrouve donc tout à la fois la connaissance confuse de l'Infection Hansénienne, l'affermissement

du " Concept Lépreux ", le développement d'une superstition religieuse qui s'enracine dans la masse des fidèles incultes et fanatiques. Tous les ferments favorables à la grande terreur qui allait survenir étaient réunis. Une occasion manquait. Les croisades la fournirent au XI^e siècle. Elles ouvrirent en effet au B.H. oriental de nouvelles voies d'acheminement vers l'Europe au moment même où chacun, hormis les grands politiques et la lie, s'y interrogeait sur le péché, transporté de zèle religieux, anxieux de sainteté et traqué par le démonisme. Comment, dans ces conditions, la " Lepra " n'aurait-elle pas fixé l'attention ? Syndrôme religieux chargé de réprobation, possédant un aspect spectaculaire et une évolution bizarre, fugace ou inexorable, cette lèpre représentait idéalement la Colère Divine, ou bien encore les oeuvres du Diable partout matérialisé.

C'est pourquoi, tout ceci bien considéré, nous ne savons plus s'il faut rendre, comme il est classique de le faire, telle ou telle traduction malencontreuse directement responsable d'avoir implanté en Occident la terreur lépreuse. Il nous semble plutôt qu'il faille incriminer un ensemble de circonstances et d'idées accumulées ou mûries lentement depuis l'Antiquité, et que les croisades potentialisèrent très vite à leur apogée.

On a tout dit sur la composition de cette lèpre du Moyen-Age, où l'on a même discerné de la syphilis. Malgré l'enchevêtrement des confusions cliniques commises à ces époques, il est certain que la Bacilliose de Hansen fut vraiment présente. En effet, les explorateurs et les conquistadors Hispano-Portugais l'importèrent à peu près certainement - les réimportèrent peut-être - en Amérique Centrale où l'on n'en retrouve jusqu'à présent aucune trace précolombienne.

La grande lèpre contagieuse commença à décroître en Europe dans le cours du XVI^e siècle. L'on a évoqué bien des causes pour expliquer ce déclin : Meilleure observation de diverses maladies, discrimination d'avec la syphilis. Mais surtout, l'on attribue volontiers depuis quelques années un rôle capital - parfois presque exclusif - à l'antagonisme entre la tuberculose et l'infection Hansénienne, dû au processus de prémunition croisée. Nous avons tenté de faire une étude comparative sur l'histoire et la géographie du développement de ces deux maladies. Il nous a paru finalement que l'antagonisme entre tuberculose et lèpre a pu, bien sûr, jouer un rôle dans l'extinction de cette dernière. Mais un rôle moins important au fond qu'on ne serait tenté de la croire. Aussi nous semble-t-il prudent de ne pas l'exagérer : la régression qui survint à la Renaissance fut apparemment aidée par un ensemble de circonstances où la démystification, l'isolement systématique, la discrimination avec d'autres infections confondues jusque là, comptèrent sans doute autant que le génie épidémique.

L'EPOQUE CONTEMPORAINE.

L'on peut dire que la seconde moitié du XIX^e siècle a marqué une étape décisive dans la connaissance de la lèpre. Les travaux de Danielssen et de Bøeck, de Virchow, de Hansen, rapidement suivis de beaucoup d'autres, ont révélé la véritable nature de cette maladie : Une infection attribuée à un microbe, le *Mycobacterium Leprae* ou bacille de Hansen ; une infection que les chercheurs explorent depuis dans cinq domaines différents, mais complémentaires La clinique, la bactériologie, la thérapeutique, l'immunologie et l'anatomie pathologique.

- La clinique de la lèpre : à la recherche d'une classification.

Depuis cent vingt ans, les observations cliniques se sont accumulées, consignait par le détail les manifestations subjectives et objectives de la maladie qui nous occupe. La multiplicité même et la mobilité de ces syndrômes ont amené à décrire de très nombreuses formes cliniques dont l'instabilité a posé un problème qui n'a pas encore reçu sa réponse : celui de leur ordonnance. Différentes Conférences Internationales de la Lèpre se sont attachées à trouver une solution, sans résultats définitifs. Les chercheurs se sont d'abord appuyés sur les seuls renseignements de la clinique. Mais le Congrès de Madrid reconnut officiellement que ceux-ci s'avéraient insuffisamment fidèles. Il recommanda de tenir compte aussi des données bactériologiques, immunologiques et histopathologiques pour établir, comme points de repère dans les classements, des critères qui soient fixes. L'on parvint alors à déterminer deux types bien définis de bacillose Hansénienne : Celui lépromateux (L) et celui tuberculoïde (T). Malheureusement, l'infection attribuée au *Mycobacterium Leprae* oscille volontiers entre ces deux formes extrêmes, spontanément ou sous l'impulsion d'influences diverses. Ceci fait que pour codifier une telle évolution, l'on se trouve entraînés à la tronçonner arbitrairement en de multiples groupes et variétés dont les limites instables, impossibles à cerner, laissent continuellement à discuter, à constater, à échafauder selon l'optique de chacun. Tant qu'il en sera ainsi, probablement le principal obstacle que rencontreront les léprologues en clinique sera l'absence d'une classification internationale précise.

La bactériologie de la Lèpre : les tentatives de culture.

Considérable est le nombre des expériences que l'on a tentées depuis Armauer Hansen, avec une persévérance et une ingéniosité souvent remarquables pour cultiver d'une manière probante le *Mycobacterium Leprae*. L'enjeu était d'une importance extrême : Isoler la bactérie en souches pures, c'était peut-être obtenir un vaccin qui placerait la lèpre sur la voie de l'extinction.

Cependant, personne ne parvient encore à prouver rigoureusement qu'il peut faire prospérer in vitro ou in vivo le bacille de Hansen, et que ce dernier est bien l'agent de la lèpre humaine vraie.

Certes, le *Mycobacterium Leprae* est un germe particulièrement exigeant et fragile. Pourtant, les complications techniques que suscite sa culture paraissent avoir été néanmoins vaincues plusieurs fois. La difficulté majeure semble se trouver dans l'impossibilité où l'on est de répondre à cette question : " Le bacille acido-alcool-résistant que l'on vient de cultiver à partir de lépromes est-il le responsable de la lèpre humaine, ou seulement une autre mycobactérie voisine ? L'on ne pourra rien affirmer sans risquer de se tromper tant qu'il faudra déterminer la bactérie lépreuse sur sa seule morphologie microscopique, et sur ses seules affinités tinctoriales. Heureusement, l'on peut espérer beaucoup des progrès constants que font l'immunologie et l'exploration infrastructurale due à l'utilisation du microscope électronique. L'on peut croire que les recherches effectuées conjointement dans ces deux domaines permettront de découvrir peu à peu ce qu'il y a d'original dans la structure intime du bacille de Hansen, dans son comportement, et dans les réactions qu'il provoque au sein des tissus. Il n'est pas impossible que l'on puisse ainsi reconnaître formellement l'agent de la lèpre sur des détails à la fois morphologiques et réactionnels, ces détails étant assez précis pour rendre inutile l'inoculation à l'homme, moralement insoutenable, et bien aléatoire étant donné surtout ses réponses à long terme.

Les médications et les traitements :

Lorsqu'on passe en revue les traitements appliqués à la lèpre, on s'aperçoit que tout a été essayé sans succès depuis l'Antiquité, dans les panacées et les pratiques les plus diverses. Seule, la pharmacopée chaulmoogrylée a retenu l'attention des médecins modernes, qui l'ont héritée de l'Inde, comme on sait, selon des voies et des circonstances que nous avons rapidement récapitulées. Les huiles de chaulmoogra connurent une faveur croissante jusque vers 1940. Puis elles furent supplantées, dans les conditions que nous rappelons, par la DDS qui marque l'avènement de la chimiothérapie antilépreuse. L'apparition des sulfones transforma les pronostics de la lèpre vraie dont elle rendit possible la stabilisation. Cependant, ses inconvénients notables stimulèrent la synthèse et l'expérimentation de très nombreux autres produits, dérivés ou non de la sulfone-mère. Ceux-ci sont en tel nombre que nous nous sommes restreint à l'histoire des principaux dont nous rapportons les modes d'action et les bilans d'ensemble dressés par les praticiens qui les ont expérimentés.

Cette revue laisse apparaître plusieurs observations :

.. Tout d'abord, il nous semble nécessaire de souligner l'importance que prennent les sulfamides-retard dans la pharmacopée antilépreuse. En effet, il ne serait pas étonnant de les voir supplanter peu à peu la DDS en thérapeutique de masse, à cause de leurs avantages, que l'on s'efforce constamment de perfectionner.

- Néanmoins, l'on peut dire qu'il existe actuellement autant de traitements antilépreux que de Hanséniens, car le remède idéal, constamment actif et bien toléré reste encore à trouver. La multiplicité même des médicaments employés en est l'illustration.

- L'étude que nous en avons faite à mesure nous a montré combien finalement nous savions peu de choses détaillées sur les mécanismes d'action des produits antilépreux. Il serait pourtant très précieux de connaître la façon la plus efficace d'atteindre le *Mycobacterium Leprae*.

A ce point de vue, l'emploi du microscope électronique, désormais complété par les techniques histochimiques, semble capital : C'est en effet le seul moyen d'analyser simultanément les modifications qui pourraient être provoquées par un médicament donné dans des colonies bacillaires intracytoplasmiques, et dans les processus phagocytaire. Utilisée de façon systématique, cette méthode donnera certainement d'intéressants résultats, surtout à propos des produits pharmaceutiques qui s'attaquent aux bacilles intra-cellulaires. Or précisément ces produits possèdent le mode d'action le plus rentable puisqu'il permet d'atteindre ces réservoirs de germes que sont les globi.

L'immunologie : A la recherche d'une spécificité.

La lèpre fut très tôt l'objet de recherches immunologiques. Celles-ci sont maintenant en nombre absolument considérable. Elles forment une masse touffue et complexe qu'un vocabulaire immunologique non standardisé rend particulièrement laborieuse à défricher, car le sens profond des mots techniques varie volontiers d'un auteur à l'autre.

L'on peut néanmoins séparer trois grandes catégories d'expériences :

- La première utilise des antigènes essentiellement lépreux. Le test à la lépromine qui entraîne les réactions de Fernandez et de Mitsuda est certainement le principal jusqu'à présent.

- La seconde s'appuie sur les phénomènes de prémunition croisée qui existent entre la tuberculose et la lèpre.

- La troisième enfin groupe toutes les réactions immunologiques mises au point dans d'autres buts, mais que l'on a tentées de façon systématique sur la bacilliose Hansénienne.

Le test à la lépromine a soulevé bien des controverses quant à sa signification et à sa valeur. Mais l'on admet en définitive que la réaction précoce de Fernandez indique " un état préexistant d'hypersensibilité aux constituants du bacille lépreux ". Quant à la réaction de Mitsuda, elle ne saurait plus être considérée aujourd'hui comme une manifestation d'allergie classique, spécifiquement orientée. En revanche, elle reste encore le meilleur moyen de révéler l'aptitude que possède un organisme à constituer ou non une défense tissulaire contre l'agresseur. Cette indication précieuse garde à elle seule une grande valeur au test à la lépromine. Elle lui confère un intérêt pronostic certain. Elle lui donne même un rôle de diagnostic différentiel, puisque les congrès de Madrid et de Tokyo se sont appuyés sur les réponses données par la réaction de Mitsuda pour séparer la lèpre lépromateuse des formes indéterminées et tuberculoïde.

La découverte d'un certain degré de prémunition croisée entre les bacilloles tuberculeuse et Hansénienne a fait pratiquer la vaccination préventive de masse par le B.C.G. Les résultats obtenus ont provoqué diverses prises de position, le plus souvent favorables, quelques fois dubitatives ou même opposantes - nous en rapportons et nous les commentons dans le chapitre consacré à ce propos. Il est bien certain que le B.C.G. ne garantit pas absolument contre la lèpre. Cependant, il semble bien empêcher dans une certaine mesure le développement des formes malignes. Par conséquent, malgré certaines réserves justifiées, cette mesure préventive reste encore le meilleur moyen dont nous disposons en attendant un vaccin préparé à partir de *Mycobacterium Leprae* vivants ou non, surtout si on l'associe à la chimiothérapie temporaire, comme le propose Monstestruc.

Quant aux autres tests appliqués à la lèpre, il n'est pas exagéré de dire qu'on a expérimenté sur cette maladie toutes les réactions immunologiques connues, à mesure qu'on les mettait au point, avec pour chacune tous les réactogènes possibles. Pourtant, malgré leur apparent désordre, on peut voir que les études sérologiques se sont orientées selon trois directions principales : La détection des anticorps antilipoïdiques (Test de Kahn, de Rubino, etc ...) ; la recherche des déséquilibres protéiniques du sérum : C - réactive - protéine, électrophorèses ... ; le fractionnement des composants mycobactériens, et la mise en évidence d'anticorps lipopolysaccharidiques correspondants. A part peut-être les réactions d'immunofluorescence qui restent prometteuses, les autres sont demeurées décevantes. Malheureusement en effet, un grand nombre de ces mycobactéries, notamment le B.K. et le Stephansky, sont capables de provoquer les mêmes réponses que le B.H., sans qu'il soit possible présentement d'apercevoir la moindre nuance discriminante spécifique au B.H., et capable de le caractériser immunologiquement. Pour étudier le matériel antigénique propre au *Mycobacterium Leprae*, il faudrait pouvoir l'obtenir, non altéré, en quantité suffisante, donc à partir de colonies isolées en souches pures. L'on pourrait alors tout à la fois déterminer

ses propriétés antigéniques et identifier les cultures en obtenant des réactions spécifiques à la lèpre humaine. Réactions spécifiques qui pourraient être lues soit in vitro, soit in vivo, à l'échelle macroscopique : clinique, ou microscopique : intra-tissulaire. Toute l'immunologie de la bacilliose Hansénienne reste donc, comme sa bactériologie, dominée par le problème de la culture aisée de son agent morbide.

Histopathologie et Lèpre.

Nous avons rappelé dans une première partie, comment les notions fondamentales acquises dans ce domaine se sont peu à peu dégagées des travaux faits depuis Virchow au microscope photonique. Là encore, un certain nombre de questions restent posées : Par exemple sur la nature exacte et l'agencement des voies de pénétrations du bacille, dont on ne connaît encore le cheminement que de façon incertaine. Il nous semble à ce propos que la lèpre se présente aux regards de l'embryologiste comme une maladie dont l'agent possède un tropisme préférentiel pour les dérivés de l'ectoderme. Examinés sous cet angle, le passage directe, sans hiatus depuis la peau jusqu'aux formations nerveuses, et sa transmission indirecte par voie sanguine aux organes mésenchymateux forment un ensemble de processus logiques.

Mais l'achoppement sans doute le plus embarrassant vient de ce que l'on n'arrive pas à s'entendre sur la signification et l'appellation des éléments qui caractérisent la cytologie de la lèpre. La définition et le classement des remaniements tissulaires que l'on voit dans cette maladie en souffrent beaucoup.

A ce propos, nous avons considéré dans un second temps les apports nouveaux que l'on doit au microscope électronique : Il apparaît essentiel de considérer les bacilles de Hansen et leur cellule-hôte comme un tout. C'est en effet un ensemble. Un ensemble dynamique, car il évolue constamment sous l'effet d'une lutte active que se livrent l'agent morbide de la lèpre et le macrophage avec lequel il est entré en contact.

Si les classifications cytologiques actuelles posent des problèmes presque insolubles, cela vient apparemment du fait qu'elles sont établies sur l'étude morphologique figée d'éléments isolés de leur contexte. De la sorte, on ne se donne jamais qu'un aperçu statique de phénomènes évolutifs qu'on fixe arbitrairement en un point quelconque de leur développement. Il faut donc espérer qu'en multipliant les observations infrastructurales précises, l'on parviendra à

définir sans ambiguïté, les différentes cellules pathologiques de la lèpre comme étant, à l'intérieur des lésions, les multiples stades d'une transformation progressive depuis la simple cellule épithélioïde jusqu'aux formes les plus différenciées.

CONCLUSIONS GENERALES

" La Lèpre pose encore de nombreux problèmes
" dont la solution dépend et de travaux de labo-
" ratoire et d'études sur le terrain ; tous les plans
" de lutte ou de campagne spéciale contre la ma-
" ladie doivent être établis et exécutés de maniè-
" re à faciliter la solution de ces problèmes. "

Comité d'Experts de la Lèpre.

Premier Rapport

O.M.S. - Sér. Rapports Techniques.

1953 - 71 , p. 13.

CONCLUSIONS GENERALES

- I -

Le Peuple d'Israël, auteur et gardien des Lois rassemblées dans le Lévitique, est communément placé à l'origine du " Concept Lépreux ".

Cependant, des recherches bibliographiques précises, qui tiennent compte de découvertes relativement récentes, nous amènent à penser que les indices les plus anciens de ce concept se trouveraient en Extrême-Orient, et plus particulièrement en Inde.

Il reste néanmoins que les écrits Hébraïques contenus dans la Vulgate ont, lorsque les circonstances s'y sont prêtées, puissamment contribué à répandre l'idée d'une Lèpre péjorative inspirant la terreur à travers la Chrétienté naissante, primitive et fervente.

- II -

Des vestiges archéologiques divers permettent de localiser la bacillose Hansénienne, depuis l'Antiquité et même parfois la Préhistoire, en Egypte comme en Asie, exception faite de la Mésopotamie et du Japon. Il est en revanche bien difficile d'apprécier ce qu'elle fut jadis au sein du Peuple Juif, à cause de l'imprécision du terme " Tsara ' ath " qui fut ultérieurement traduit par " Lèpre ".

Nous devons cependant noter ceci :

eu égard aux prescriptions du Lévitique, les sujets lépromateux - il y en eut probablement - ne furent sans doute retranchés de leur communauté qu'au stade de l'ulcération : Leurs nodules en effet devaient être considérés comme des " tumeurs ", exclues de la " Tsara ' ath ", et non pas comme des taches dépressives ou comme des plaies torpides qui entraînaient constamment l'éviction. Voilà donc qui devait rendre fatalement cette dernière inefficace, et maintenir la contagion.

- III -

En Occident où pourtant le monde Gréco-Romain avait su distinguer après l'Inde la bacillose Hansénienne, la grande horreur de la Lèpre qui survint au Moyen-Age nous paraît pouvoir s'expliquer par trois ordres de faits :

- L'hégémonie toujours croissante de la spiritualité chrétienne qui marqua un retour aux " syndrômes religieux " consignés dans les Ecritures.

- La recrudescence de la Lèpre vraie au VIII^e siècle, qui fit mieux remarquer cette dernière au milieu de diverses affections cutanées, si bien qu'on finit par lui assimiler la plupart des autres dermatoses.

- La survenue des croisades surtout, qui, tout à la fois, exaltèrent les croyances mystiques et multiplièrent les contagions.

C'est donc un ensemble de circonstances qui pourraient bien être responsables de la terreur médiévale, et pas seulement la traduction erronée d'un mot, si importante que soit au départ sa responsabilité.

Il ne semble pas non plus qu'une seule cause ait entraîné le déclin de la Lèpre Occidentale durant le XVI^e siècle. Ce phénomène nous paraît plutôt du à la conjugaison de plusieurs facteurs : La démystification, l'identification d'autres affections jusque-là confondues, et surtout l'isolement systématique des différentes formes de lèpre vraie, lesquelles comptèrent probablement autant que le génie épidémique ou l'antagonisme entre la tuberculose et la bacillose Hansénienne.

- IV -

L'époque contemporaine a permis de définir, grâce aux progrès de la science moderne, la Lèpre vraie comme une maladie infectieuse due au *Mycobacterium Leprae*. Néanmoins :

- La clinique de la lèpre demeure toujours à la recherche d'une classification internationale précise. Ceci vient peut être de ce que la bacillose de Hansen évolue volontiers entre ses deux types polaires: tuberculoïde et lépromateux, et que l'on s'est trouvé incité à tronçonner cette évolution pour la codifier. L'on a vu apparaître ainsi un grand nombre de formes cliniques intermédiaires qui sont constamment discutées parce qu'il est difficile de les contenir sans équivoque à l'intérieur de limites artificiellement définies.

- En bactériologie, on ne parvient pas encore à cultiver le bacille de Hansen d'une façon absolument certaine. L'on ne pourra rien affirmer, nous semble-t-il tant qu'il faudra déterminer la bactérie lépreuse uniquement sur sa morphologie microscopique et ses affinités tinctoriales. Cependant, l'on peut espérer que les progrès conjugués de l'immunologie et de la microscopie électronique permettront d'identifier ce bacille sur des critères plus précis, plus élégants et moins discutables que l'inoculation à l'homme.

- La chimiothérapie antilépreuse a certes transformé le pronostic de la lèpre en permettant la négativation et la stabilisation de très nombreux malades. Toutefois, elle n'offre pas encore le traitement vraiment approprié, bien toléré et toujours efficace. En outre, on sait peu de choses sur la façon dont agissent les produits pharmaceutiques que l'on utilise actuellement.

Mais la microscopie électronique, complétée par les techniques histochimiques, représente un moyen efficace d'analyser à la fois le comportement des bacilles intra cytoplasmiques et les réactions phagocytaires des macrophages colonisés. Employée de façon systématique, cette méthode de recherche devrait permettre de tester la valeur des médicaments qui s'attaquent à la bactérie intracellulaire, et même d'aider à clarifier leur mode d'action qu'on pourrait alors perfectionner.

- L'immunologie ne dispose pas encore de réaction vraiment spécifique de la lèpre. Néanmoins, le test à la lépromine de Mitsuda Hayashi, que l'on a beaucoup discuté, possède une valeur de pronostic car il représente finalement le meilleur moyen de reconnaître l'aptitude que possède un organisme à constituer ou non une défense contre l'agression du *Mycobacterium Leprae*. Il conserve aussi un certain intérêt dans le diagnostic différentiel entre les formes lépromateuse indéterminée, et tuberculoïde. Il est enfin de pratique commode. C'est pourquoi il garde encore une place si considérable.

Pour étudier le matériel antigénique propre au *Mycobacterium Leprae*, il faudrait l'obtenir en quantités suffisantes, donc à partir de souches pures. Simultanément, les réactions spécifiques de la lèpre que l'on obtiendrait après la détermination de ses propriétés antigéniques permettraient de l'identifier en cultures.

Là encore par conséquent, la croissance aisée du bacille lépreux humain représente un problème capital dont la solution aiderait certainement beaucoup à la détermination immunologique de la bacilliose Hansénienne.

- L'histopathologie rencontre des difficultés considérables à déterminer comme à classer la cytologie et les remaniements tissulaires qui caractérisent la Lèpre vraie. Sans doute est-on trop volontiers tenté de définir sur des aspects morphologiques isolés ce qui se présenterait, dans la réalité, comme une évolution progressive et ininterrompue des cellules et des tissus. En effet, la microscopie électronique fait apparaître comme essentiel de considérer les bacilles de Hansen et leur cellule-hôte comme un tout, et comme un ensemble dynamique constamment animé par la lutte active que se livrent l'agent morbide de la Lèpre et le macrophage qui l'héberge.

Il nous reste à tenter de situer un peu la Lèpre vraie de maintenant.

Comment la définir ?

C'est une entité morbide aux énigmes plus vieilles que l'histoire, et qui reste une des rares infections à garder encore tant de mystères, à poser encore tant de problèmes à la science moderne, dans cette seconde moitié du XX^e siècle.

C'est une maladie dont le germe est ce *Mycobacterium Leprae* qui fut le premier agent pathogène isolé chez l'homme, et qui reste aussi, par un étrange caprice du hasard, un des derniers bacille qu'on ne puisse faire encore prospérer avec certitude.

Avec ses quinze millions de patients, ses médecins, ses chercheurs, ses apôtres, c'est un monde. Un monde que le reste de l'humanité tient encore, dans un réflexe de frayeur archaïque, enfermé sur lui-même, replié sur ses misères, des détresses, des dévouements et des actes touchants qui ne sont plus à décrire. Mais il

est impérieux que cet univers s'ouvre enfin, car l'horreur instinctive qu'il inspire toujours, malgré les campagnes de presse, est bâtie sur le qui-proquo qui entoure le mot " LE PRE ".

Aussi devient-il urgent, comme le proclament tous les léprologues, d'ôter à l'affection due au bacille de Hansen son caractère mystique et superstitieux qui tire uniquement son origine de la méprise et de l'erreur. Il faudrait pour celà s'interdire de prononcer le vocable si compromettant qui désigne cette bacillose, et adopter universellement un terme plus scientifique et moins équivoque.

Il reste aussi à persuader la société de tout ceci et c'est là un travail bien ardu : Dans combien de temps sera-t-elle convaincue que les ... " lépreux ", stabilisés par les traitements, régulièrement surveillés, rendus à la liberté seulement après plusieurs examens bactériologiquement négatifs, ces lépreux peuvent réintégrer la collectivité sans danger pour elle ?

(Travaux arrêtés en Mai 1968).

Vu, le 19 Octobre 1968

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu, le 16 Octobre 1968

Le Président de Thèse.

R. VAURS

Vu et Permis d'Imprimer

N° M 27/68

Le 31 Octobre 1968

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

" Cette augmentation continue
du trésor commun de sagesse et de science ".

Paul Langevin
Préface de " l'Evolution Humaine "
ed. Quillet.

PREMIERE PARTIE

LE CONCEPT LEPREUX

- 1 - ARRIEN :
in : The Cambridge History of India -
vol. I : Ancient India - 1922, E.J. Rapson
ed., Cambridge - p. 332.
- 2 - BANERJI (A) :
" Assura India ". Patna
1926 : Cité par MASSON-OURSEL : Histoire
de l'Inde. (Op. Cit.) - p. 465.
- 3 - BEAUJEU (J.) :
L'Antiquité, in :
NOUGIER (L.R.), BEAUJEU (J.), MOL-
LAT (M.) : Histoire Universelle des Ex-
plorations.
Tome I. Livre 3 - p. 111.
- 4 - BENTLEY (H.) :
cité par : JÜRGEN THORWALD : Histoire
de la Médecine dans l'Antiquité. (Op. Cit.)
p. 179-192-193.
- 4 bis - BECKER (S.W.), OBERMAYER (M.E.) :
in : GRAMBERG (K.P.C.A.) - 1959 (Op.
Cit.) - p. 131.
- 5 - BIBBY (G.) :
Le Millénaire Retrouvé - (Traduit de
l'Anglais par Meunier D.) 1961 - Plon, ed.
Paris.
- 6 - BIBLE (Leprosy in the) :
The diagnosis, epidemiology, treatment
and prognosis (editorial).
Minnesota Med. 1963 - 46 - p. 371.
- 7 - " THE BIBLE " :
Horace KNOWLES
1962 - The British & Foreign Bible So-
ciety - John Stirling ed., London - Ox-
ford - XX^e édition.
- 8 - " LA SAINTE BIBLE " :
Traduction de l'Ecole Biblique de Jerusa-
lem.
1961 - Les éditions du Cerf - Paris.
- 9 - " LA SAINTE BIBLE " :
Traduite par Louis SEGOND des textes ori-
ginaux hébreux et grecs.
Edition à parallèles 1947.
Les éditions Protestantes - Paris (impr. en
Angleterre).
- 10 - BLOCH (I.) :
Der ursprung der syphilis.
1901-1911 - 2 pts. Jena - G. Fischer, ed.
T. XIV - 765 pp.
- 11 - BOULNOIS (R.) :
La Route de la Soie.
1963 - Arthaud ed. Paris - 318 pp.
- 12 - BOURGES (H.) :
L'Hygiène du Syphilitique.
1910 - Masson, ed. Paris - (2^eme édition);
326 pp.
- 13 - BRION (M.) :
La Résurrection des Villes Mortes.
Chine - Inde - Amérique.
1961 - Plon, ed. Paris - Tome I - 343 pp. -
p. 171 à 174.
- 14 - BROCA (P.) :
in : ZAMBACO (D.) La Lèpre à travers
les Siècles et les contrées.
1914. (op. cit.) p. 15 - p. 100.
- 15 - BROTHWELL (D.R.) :
Evidence of Leprosy in British Archeologi-
cal Material.
Med. Hist. Lond. - oct. 1958 - 2(4) - p. 287.
- 16 - BROWN (G.W.) :
The possibility of a connection between Mi-
tanni and the Dravidian Languages.
Journal of the American Oriental Society
(1930).
- 17 - BURET (F.) :
Syphilis to-day and among the ancients.
1891-95. - F.A. Davis, ed. - Philadelphia -
2 vol.

- 18 - CHANDA (R.) :
Indus Valley in the Vedic Period.
Archaeological Survey of India. 1926 - 31 -
p. 1.
- 19 - CHANDA (R.) :
Note on prehistoric antiquities from Mo-
henjo-Daro. (Pamphlet with a discussion
of the Sumerians affinities of the Mohen-
jo-Daro antiquities).
Calcutta 1924.
- 20 - CHARCOT (J.M.), RICHET (P.) :
Difformes et Malades dans l'Art.
1889 - Lecrosnier, Babé, éd. - Paris -
162 pp.
- 21 - CHAUSSINAND (R.C.) :
La Lèpre.
2^e éd. 1955 - Expansion Scientifique Fran-
çaise - Paris.
- 22 - CHEMIN (J.) :
Des influences diverses qui se sont exer-
cées à travers les âges sur le développe-
ment et l'enseignement de la Médecine au
Japon.
Arch. Médecine et Pharmacie Navale.
1914 - 1 - p. 29 ; 2 - p. 96 ; 3 - p. 191 ;
4 - p. 271 ; 5 - p. 348 ; 6 - p. 430 ; 7 - p. 16.
- 23 - CHEWON-KIM :
Corée. in : GRISWALD (Sir A) :
Birmanie - Corée - Tibet (op. cit.) p. 57.
- 24 - COCHRANE (R.G.) :
Biblical Leprosy - A suggested Interpre-
tation.
1961 - The Tyndale Press, ed. - London.
- 25 - COCHRANE (R.G.) :
Biblical Leprosy - A suggested interpreta-
tion.
2nd. ed. - 1963 - Publ. for the Christian
Medical Followship by Tyndale Press.
London.
- 26 - COHEN (R.) :
La Grèce et l'Hellénisation du Monde An-
tique.
1939 - Coll. " Clio " - N° 2 - PUF, ed. -
Paris XLVII - 696 pp.
- 27 - CONTENEAU (G.) :
La Médecine en Assyrie et en Babylonie.
1938 - Maloine, ed. - Paris.
- 28 - CORDIER (P. de) :
Traité Médicaux Sanskrits antérieurs au
XIII^e siècle.
1930 - Museon - Louvain - (cité par MAS-
SON-OURSEL) (op. cit.) p. 472.
- 29 - CORDIER (P. de) :
Introduction à l'étude des Traités médi-
caux Sanskrits inclus dans le Tanjur Ti-
bétin.
Bull. Ecole Française d'Extr.-Orient -
1903 - 3 - p. 604.
- 30 - DABRY de THIERSANT (C. Ph.) :
La Médecine chez les Chinois.
1863 - Plon, éd. - Paris - XII (580 pp.).
- 31 - DANIEL-ROPS (H.) (Pseudonyme de J. Ch.
Henri Petiot) :
La Vie Quotidienne en Palestine au Temps
de Jésus.
1961 - Hachette, ed. - Paris-542 pp.
- 32 - DANIEL-ROPS (H.) :
Les Peuples de la Bible.
Coll. " Les Grandes Etudes Historiques ".
1943 - Fayard, ed. - Paris - 416 pp.
- 33 - DANIELSEN (D.C.), BOECK (C.W.) :
a) Ed. Princeps :
Om. Spedalsked - Udgivet efter Foran-
staltning af den Kongelige Norske Reg-
jerings Department for det Indre.
1847 - 1 vol. & atlas -
Trykt hos. C. Gröndahl-Christiania
(Bergen).
b) Edition Française : Traité de la Spedal-
sked ou Elephantiasis des Grecs.
1848 - J.B. Baillière, ed. - Paris.
- 34 - DELAPORTE (L.) :
Les Peuples de l'Orient Méditerranéen.
I - Le Proche-Orient Asiatique.
1948 - Coll. " Clio " - Presses Univ. de
France - Paris - 361 pp.
- 35 - DELAPORTE (L.) :
Les Premières Civilisations.
1950 - Coll. " Peuples et Civilisations " -
I -
Presses Univ. de France - Paris.
- 36 - DELORME (J.) :
Chronologie des Civilisations.
1956 - Coll. " Clio ". Presses Univ. de
France - Paris - 453 pp.
- 37 - DESSUS (C.) :
Histoire des Juifs des Origines à la fin du
XVII^e siècle.
Cahiers de l'Histoire - Nov. 1965 - 51 -
p. 4.
- 38 - DHORME (E.), DUSSAUD (R.) :
Les Religions de Babylone et d'Assyrie -
Les Religions des Hittites et des Hourri-
tes, des Phéniciens et des Syriens.
1949 - Coll. " Mana " - Les Anciennes Re-
ligions Orientales - II -
Presses Univ. de France - Paris. 433 p.

- 39 - DUPUY (J.) :
Histoire de l'Inde.
1963 - Payot, éd. - Paris.
- 40 - EDKINS (J.) :
China Medical Missionary Journal.
Mars 1891.
- 41 - EDWARDS (R.H.T.) :
Leprosy to-day.
Leprosy Rev. 1964 - 35 - p. 3.
- 41 bis - ENGLISHMAN'S HEBREW AND CHALDEE
CONCORDANCE (The) :
Being an attempt at a verbal connection between the original and the English translation.
With indexes, a list of the proper names and their occurrences, etc...
1890 - S. Bagster and Sons, ed. - London-
(V^e ed.) - II vol. 1682 + 78 pp. - (p.1082).
- 42 - FILLIOZAT (J.) :
La Doctrine Classique de la Médecine Indienne.
1949 - P. Geuthner, ed. - Paris.
- 42 bis - FLAVIUS-JOSEPHE :
Antiquités Judaïques.
Guerres des Juifs.
1900-1911 - Société des Etudes Juives sous la direction de Reinach (Th.) - Leroux, ed. - Paris - T. I à VII - Livre 12.
- 42 ter- FOLLEREAU (R)
Trente fois le Tour du Monde.
1961, Flammarion ed. - Paris - 250 pp (p. 14).
- 43 - FOURNIER (A.) et (E.) :
Les Chancres Extragénitaux.
1897 - Rueff & C^o éd. - Paris - 558 pp.
- 44 - FRANCKE (A.H.) :
Antiquities of Indian Tibet.
1914-1926 - Calcutta - 2 vol.
- 45 - GIBERT (C.M.) :
Nouveau remède proposé contre la Lèpre Tuberculeuse.
Gazette Médicale de Paris. 1848 - Série III - 3 - p. 799.
- 46 - GISPEN (W.H.) :
The Levitic law on leprosy.
1945 - Inaugural lecture.
- 47 - GOLDMAN (L.) :
White Spots in Biblical Times. A background for the dermatologist for participation in discussion of current revisions of the Bible
Arch. Derm. - Chicago - June 1966 - 93 - p. 744.
- 48 - GRAETZ (H.) :
Histoire des Juifs.
Tome I à V - 1882-1897.
Durlacher, ed. Paris.
- 48 bis - GRAMBERG (K.P.C.A.) :
Leprosy and the Bible.
Trop. Geogr. Med. - 1959 - 11 - p. 127.
- 49 - GRISWOLD (A.B.), KIM (Ch.), POTT (P.H.) :
Birmanie, Corée, Tibet.
1963 - Albin Michel ed. - Paris.
- 50 - GROUSSET (R.) :
Histoire de la Chine.
1962 (2^e ed.) Fayard, ed. - Paris, 462 pp.
- 51 - GROUSSET (R.), DENIKER (G.) :
La Face de l'Asie.
1955 - Payot, ed. - 438 pp.
- 52 - GROUSSET (R.), MASSIGEON (L.), MASSE (H.) :
L'Ame de l'Iran.
1953 - Payot, ed. - Paris, 243 pp.
- 53 - HAAS :
Ueber den Ursprung der In Medizin (Suçrut) Zeitschrift der deutschen Morgen. Ländischen Gesellschaft. 1845 - 30 - p. 642.
- 54 - HERMANN (A.) :
Die Verkehrswege Zwischen China, Indien und Rom um 100 n. C.
1922 - Teubner (B.G.) ed. - Leipzig.
- 55 - HERMANS, TEN BROEKERT
in :
a) KOUWENAAR (W.), STEENIS (P.B. Van)
WINCKEL (C.W.F.)
1951 - Leerbock der tropische Geneeskunde.
Amsterdam, Scheltema et Holkema.
b) GRAMBERG (K.P.C.A.)
(op. cit.), p. 139.
- 56 - HOLCOMBE (R.C.) :
Who gave the World Syphilis ? The Haitian myth.
1937 - Froben Press, ed. - New-York.
- 57 - Dr. HUDSON :
Cité par LONG (E.R.)
Int. Journ. Leprosy.
1964 - 32, (4) - p. 424.
- 58 - HULBERT (H.B.) :
a) The History of Korea.
1905 - Methodist Publishing House - Seoul - II vol. -
b) in : OSGOOD (C.) : The Koreans and their Culture.
1951 - Ronald Press, ed. - New-York.

58 bis - JACOBI (H.) :

Ueber das Alter des Reg-Veda.
in : Festgruss and Rudolf von Roth -
W. Kohlhammer, ed. - 1893 - Stuttgart.

59 - JEANSELME (E.) :

Histoire de la Syphilis.
1931 - Doin (G.), ed. - Paris.

60 - JEANSELME (E.) :

La Lèpre.
1934 - Doin (G.) & c°, ed. - Paris.

61 - JOPLING (W.H.) :

Leprosy : Past, Present and Future.
Journ. Trop. Med. Hyg. - 1965 - 68 -
p. 129.

62 - KEITH (A.B.) :

Early History of the Indo-Iranians.
1917 - Poona - BhandarKar Commemora-
tion Volume - p. 81.

63 - KENNEDY (J.) :

The early commerce of Babylon with India.
Journal of the Royal Asiatic Society -
(1898).

64 - KETTING (G.N.A.) :

Bijdragg tot de ges childenis van de lepra
Nederland.
Thesis-Amsterdam University -
1922 - s. Gravenhage, Mouton & C° ed. -
298 pp.

65 - KIM (Ch.) :

Han Dynasty mythology and the Korean Le-
gend of Tangun.
Archives of Chinese Art Society of America -
III -
1948-1949 - New-York.

66 - KLINGMÜLLER (V.) :

Handbuch der Haut und Geschlechtskrankh-
eiten.
Die Lepra - Vol. X -
1930 - Springer (J.), ed. - Berlin.

67 - KONOW (S.) :

The Aryans Gods of the Mitanni people.
1920 - University Press, ed. - London.

68 - LANCEREAUX (E.) :

Traité d'anatomie pathologique.
1875-1885 - Delaye (A.) et Lecrosnier ed. -
Paris - 3 Tomes. T. III (1) - 519 pp.

68 bis - LARKEY (S.V.) :

Leprosy in Medieval Romance. A note on
Robert Henryson's " Testament of Cresseid".
Bull. Hist. Med. 1961 - 35 - p. 77.

69 - LEE (A.) :

(Translator) " of Elephantiasis " by AU-
LIUS CORNELIUS
CORNELIUS CELSUS in:Celsus de Medicine.
1831 - E. Cox, ed. - London - p. 231.

70 - LENDRUM (F.C.) :

The name " Leprosy ".
Amer. Journ. trop. Med. and Hyg.
1952, 1, p. 999.

71 - LEVI (S.) :

Notes Chinoises sur l'Inde.
Bulletin de l'Ecole Française d'Extrême-
Orient.
1905 - Hanof - p. 253.

72 - LODS (A.) :

Israël, des origines au milieu du VIII° siè-
cle.
1934 - Coll. " L'Evolution de l'Humanité " -
Albin Michel, ed. Paris.

73 - LODS (A.) :

Les prophètes d'Israël et les Débuts du
Judaïsme.
(1935) - Coll. : " L'Evolution de l'Huma-
nité " -
Albin Michel, ed. - Paris.

74 - LONG (E.R.) :

Leprosy in historical perspective.
Int. Journ. Leprosy - 1964, 32, (4) - p.424.

75 - LORTET (L.) :

Causes des déformations que présentent les
Syro-Phéniciens.
1884 - Lyon. Société d'Anthropologie de
Lyon. T. III.

76 - LORTET (L.) :

Crâne préhistorique syphilitique.
Compte rendu - Acad. Science. Paris. 1907
145 - p. 25.

77 - LORTET (L.) :

Une exostose syphilitique d'un crâne préhis-
torique.
1907 - Lyon. Med. - 109 - p. 141.

78 - LORTET (L.) :

Crâne syphilitique de la nécropole préhis-
torique de Roda. (Hte-Egypte).
1907 - Lyon. Med. - 109 - p. 539.

79 - LORTET (L.), GAILLARD (M.C.) :

La Faune momifiée de l'ancienne Egypte.
1905-1909 - H. Georges, éd. - Lyon.

80 - MACKAY (E.) :

Summerian Connexion with Ancient India.
Journ. of the Royal Asiatic Society of G.
Britain and Ireland - Oct. 1925.

81 - MARGOLIS (M.), MARX (A.) :

History of Jewish people.
1958 - Meridian Books, Inc. - New-York -
p. 130.

82 - MARIADASSOU (P.) :

Médecine Traditionnelle de l'Inde.
Guide - Formulaire de Thérapeutique
Ayurvédique.
1936 - T.I. : Pathologie générale - Maria-
dassou, éd. - Pondichéry - 315 pp.

83 - MARSHALL (Sir J.) :

Exploration and Research at Harappa and
Mohenjo-Daro. Archeological survey of
India.
1923 - 1924 - p. 49.

84 - MARSHALL (Sir J.) :

Illustrated London (20 Sept. 1924)
(27 " 1924)
(4 Oct. 1924)
L'Illustration (28 Mars 1925)
Times (26 Février 1926).

85 - MARSHALL (Sir J.) :

Mohenjo-Daro and the Indus Civilization.
1931 - Probsthain, éd. - London - (3 vol.).

86 - MASSON-OURSSEL (P.), WILLMAN-GRA-
BOWSKA (H. de), STERN (Ph.) :

L'Inde Antique et la Civilisation Indienne.
1951 - Albin Michel, éd. - Paris - 524pp.
(p. 271 à 295).

87 - MEIGE (H.) :

La Lèpre dans l'Art.
in : Zambaco : " La Lèpre à Travers les
Siècles et les Contrées ".
1914 - (op. cit.) - p. 101.

88 - MENEULT (Dr.) :

Chancre syphilitique inguinal phagédénique.
Ann. de Dermatol. et Syphil.
1886 - p. 420j.
Cité par FOURNIER (A.) et (E.) : les
Chancres Extragénitaux - (op. cit.) - p. 325.

89 - MITRA (P.) :

Prehistoric cultures and races of India.
Journ. of the Dept. of Letters - Univ.
Calcutta -
1920 - 1 - p. 113.

90 - MØLLER-CHRISTENSEN (V.) :

Bone changes in Leprosy.
1961 - (Munksgaard - Copenhague) - John
Wright, éd. Bristol - p. 36.

91 - MRACEK (Fr.) :

Atlas-Manuel des Maladies de Peau.
(Traduit par Lucien Hudelo).
1900 - Baillière & Fils, éd. - Paris.

92 - MRACEK (Fr.) :

Atlas-Manuel de la Syphilis et des Mala-
dies vénériennes.
1904 - Baillière & Fils, éd. - Paris.

93 - MUIR (E.) :

Manual of Leprosy.
1948 - E.K.S. Livingstone - Edinburg.

94 - MUIR (E.), ROGERS (J.) :

Leprosy.
John Wright; éd. - Bristol. 1925.

95 - MÜNCH (G.N.) :

Bericht über eine Lepra - Enquete in
Agypten.
Monatshefte - F. Prakt. Dermatol. - 1893,
16, p. 559.

96 - NEHER (A.B.) :

Histoire biblique du peuple d'Israël -
" Les Hébreux ".
1961 - Adrien Maisonneuve, éd. - Paris -
XVI - 719 pp.

97 - NICOLLE (Ch.) :

Naissance, Vie et Mort des Maladies In-
fectieuses.
1930 - F. Alcan, éd. - Paris - 219 pp.

98 - NOUGIER (L.R.) :

La Préhistoire.
in : NOUGIER (R.L.), BEAUJEU (J.),
MOLLAT (M.), Histoire Universelle des
Explorations -
1957 - (op. cit.) Tome II - livre 1, p. 81
à 83.

99 - OPPENHEIM (A.L.) :

Interpretation of dreams in Ancient Near
East.
1956 - Trans. Am. Phil. Soc. N.S. -
46 (3), p. 179.

100 - PELLIOU (P.) :

Deux itinéraires de Chine en Inde à la
fin du VIII^e siècle.
1904 - Journal Asiatique - Paris.
Cité par MASSON OURSEL (P.) p. 467.

101 - PELLIOU (P.) :

Les Anciens itinéraires Chinois dans
l'Orient Romain.
1921 - Journal Asiatique - Paris.
Cité par MASSON OURSEL (P.) p. 467.

102 - PIRENNE (J.) :

Civilisations Antiques.
1951 - Albin Michel, éd. - Paris - 494 pp.

- 103 - PITTARD (E.) :
Les Races et l'Histoire.
Introduction ethnologique à l'histoire.
1953 - Albin Michel, éd. - Paris - 665 pp.
- 103 bis - PLINE :
Histoire Naturelle.
XXVI - 5, 1.
- 104 - POTT (P.H.) :
Tibet.
(Traduit d'après l'édition Allemande par
Greta Krassilnikoff).
in : GRISWOLD (A.B.) : " Birmanie, Co-
rée, Tibet ".
1964 (op. cit.) p. 151.
- 105 - PRITCHARD (J.B.) :
Ancient Near Eastern Texts Relating to the
Old Testament.
1955 - Princeton Univ. Press ed. - 2nd.
Princeton, - p. 503.
- 106 - RABBINOWICZ (I.M.) :
La Médecine du Talmud, ou tous les pas-
sages concernant la Médecine.
Extraits des 21 Traités du Talmud de Ba-
bylone.
1880 - Rabinowicz, éd. - Paris - LI -
176 pp.
- 107 - RAYMOND (P.) :
Communication à la Société de Dermatolo-
gie de Paris.
13 Déc. 1894.
- 108 - RENOU (L.) :
La Civilisation dans l'Inde Ancienne.
1950 - Bibliothèque de Philosophie Scien-
tifique - Flammarion, éd. Paris.
- 109 - RENOU (L.), FILLIOZAT (S.) :
L'Inde Classique.
(Manuel des Etudes Indiennes) - 2 vol.
parus.
1953 - Hanoi - T. II - Paris.
- 110 - RIDDELL (W.R.) :
Hieronymus Fracastorius and his Poeti-
cal and Prose Works on Syphilis.
1928 - Canadian Social Hygiene Council
Toronto - p. 1.
- 111 - ROTH (C.) :
Histoire du Peuple Juif.
1963 - Edit. de la Terre Retrouvée -
Paris.
- 112 - SCHMÖKEL (H.) :
Le Monde d'Ur, Assur et Babylone.
1957 - Buchet-Chastel, éd. - Paris,
293 pp.
- 113 - SIMONS (R.D.G. Ph.) :
Dermatologie der tropen.
1950 - Scheitema & Holkéma, ed. Amsterdam.
- 114 - SITANALA (J.B.) :
Leprosy as described in the Bible.
Geneesk. Tydschr. v. Ned - Indië.
1937 - 77 - p. 2233.
- 114 bis - SKEAT (W.W.) :
Complete Works of Geoffrey Chaucer -
vol. 7 : Supplement : " Chaucerian and
other Pieces ".
1897 - Oxford - p. 327 (19 p.p.).
- 115 - SKINSNES (O.K.) :
Communication personnelle 1962.
in : COCHRANE (R.G.) : The Origins of
Leprosy - the history of Leprosy and its
spread throughout the world - Leprosy in
Theory and Practice.
1964 - (op. cit.) - p. 1.
- 116 - SKINSNES (O.K.) :
Int. Journ. Leprosy.
1964 - 32 - p. 4.
- 117 - SKINSNES (O.K.) :
Leprosy in Society.
II. the pattern of concept and reaction to
leprosy in oriental antiquity.
1964 - Leprosy Rev. - 35 - p. 106.
- 118 - SMITH (G.E.) :
Egyptian Mummies.
1914 - The Egyptian Exploration Fund -
(s. d.) - London - p. 189.
- 119 - SOUZA - ARAUJO (H.C. de) :
Historia da Classificação Clínica da Le-
pra.
Rev. Brasil. Med.
Juil. 1962 - 19 - p. 396.
- 120 - STICKER (G.) :
In : Mense' Handbuch der Tropenkrank-
heiten.
Vol. XI: Die Lepra.
- 121 - SUDHOFF (K.F.S.) :
Aus der Frühgeschichte der Syphilis.
1912 - Barth. ed., Leipzig.
- 122 - TAS (J.) :
On the Leprosy of the Bible.
1953, Aug., Actes 7^e Congr. intern.
d'Histoire des Sciences Jerusalem.
- 123 - TAW SEIN KO :
The Kalyānī Inscriptions Erected by King
Dharmaceti at Pegu in 1476 A.D.
1892 - Texte et traductions, Rangoon.

- 124 - TERU KASU (A.) :
La Peinture Japonaise.
Coll. : " Les Trésors de l'Asie ".
1961 - Skira, éd. - Genève - 217 pp.
- 125 - THOMPSON (J.E.S.) :
Grandeur et Décadence de la Civilisation
Maya.
1958 - Payot, éd. Paris - 308 pp. - p. 49.
- 126 - TILAK (B.G.) :
The Orion or Researches into the Antiquity
of the Vedas.
1893 - Bombay.
- 127 - VIEYRA (M.) :
Les Assyriens.
(coll. : Le Temps qui Court)
1961 - éd. du Seuil - Paris.
- 128 - WEITH (I.) :
A Japanese Picture of Leprosy.
1947 - Bull. Hist. Med. - 21 - p. 905.
- 129 - WONG (K.C.) :
The Early History of Leprosy in China.
1930 - China. Med. Journ. - 44 - p. 737.
- 130 - WOOLLEY (Sir Leonard) :
Ur - Histoire d'une découverte.
Coll. " Les Hauts Lieux de l'Histoire " -
(publié par Champdor (A.)).
1957 - Guillot, éd. - Paris. 164 pp.
- 131 - ZAMBACO (D.A.P.) :
La Lèpre à travers les Siècles et les
Contrées.
Anthologie.
1914 - Masson, éd. - Paris.
-



D E U X I E M E P A R T I E

LA LÈPRE VRAIE : BACILLOSE DE HANSEN

- La Lèpre Vraie dans l'Antiquité -

- 132 - ADAMS (F.) : translator
The extant works of Aretaeus, the Cappadocian .
1856 - the New Sydenham Society, ed .
London - p. 368 .
- 133 - ARETAEUS le CAPPADOCIEN :
On Elephas or Elephantiasis - in his extant works .
1856 - Francis Adams, ed. London - p. 336-373 - 494 - 498 .
- 134 - AUBOYER (J.) :
La Vie Quotidienne dans l'Inde Ancienne .
1961 - Hachette , ed. Paris - p. 258 .
- 135 - BARON (S. W.)
Histoire d'Israël; Vie Sociale et Religieuse .
1956 - Coll. "Sinai" - P.U.F. éd. -IV Tomes.
- 136 - BLOOM (A.)
La Lèpre dans l'Ancienne Egypte et chez les anciens Hébreux . cité par: DANIEL - ROPS : La vie quotidienne en Palestine au temps de Jésus . (op. cit.) p. 394 et 412 .
- 137 - COCHRANE (R.G.)
History and spread through the world .
in : COCHRANE (R.G.) : Leprosy in Theory and Practice .
1964 - (op. cit.) - p. 1 .
- 138 - COCHRANE (R.G.) and SMYLY (H.J.) :
in : COCHRANE (R.G.) :
Leprosy in Theory and Practice .
1964 - (op. cit.) - p. 299 .
- 139 - DAWSON (W.R.) :
cité par : THORWALD (J.) : Histoire de la Médecine dans l'Antiquité. (Op;Cit.) p. 88 .
- 140 - DHARMEMDRA :
Leprosy Notes .
1960 - 1 à 76 - Publ. by the Director of General Health Services, Ministry of Health, Government of India - Delhi .
- 141 - EBBEL (B.) :
Die altägyptische Chirurgie . Die chirurgischen abschnitte des Papyrus. E. Smith und Papyrus Ebers .
1939 - Oslo .
- 142 - EBBEL (B.) :
The Papyrus Ebers, the greatest Egyptian medical document .
1937 - Copenhag .
- 143 - EBERS (G.) :
Papyrus Ebers, das hermetische Buch über die Arzneimittel der alten Agypter in hieratischer schrift .
1875 - W. Engelmann, ed. - Leipzig - 2 vol.
- 144 - Editions Médicales FLAMMARION
(20 rue de Vaugirard - Paris VI°)
Mise à jour 1962 - Lèpre : p. 547 à 555 .
- 145 - FOURNEREAU (L.) , PORCHET (J.) :
Les ruines d'Angkor, Etude Artistique et Historique sur les Monuments Khmers du Cambodge Siamois .
1890 - E. Leroux, éd. - Paris - 206 pp.
- 146 - GARCIA FRIAS (J.E.) :
La tuberculosis en los antiguos peruanos. Act. Med. Per. Lima - 1940 - 10 , p. 1 .
- 147 - GERNET (J.) :
La vie quotidienne en chine à la veille de l'invasion Mongole .
1959 - Hachette - Paris - 288 pp.

- 148 - GRAPOW (H.), DEINES (H. von),
WESTENDORF (W.) :
Grundriss der Medizin der Alten Ägypter.
1958 - Berlin - vol. III, p. 48.
- 149 - GREIG (D.S.), DAVID (M.) :
Clinical Observations on the Surgical
Pathology of Bone .
1931 - Oliver & Boyd, éd. - London - 248pp.
- 150 - JOLLY (J.) :
Indian Medicine (1901).
(Transcrit de l'Allemand et annoté par
Kashikar (C.G.).
1951 - M.D. Gurjar, éd. Poona (Inde).
- 151 - HUARD (P.), WONG (M.) :
La Médecine Chinoise au cours des siècles.
1959 - Dacosta (R.), éd. Paris - 190 pp.
- 152 - LAI (S.H.) :
La Lèpre dans l'Histoire de la Chine.
1954 - (En Chinois).
- 153 - LORRY :
cité par : GIBERT (C.M.)
Gazette Médicale de Paris -
1848 - (op. cit.) p. 799.
- 154 - LOWE (J.) :
Comments on the history of Leprosy.
a) Indian Medical Gazette-(1942), 77, p.680
b) Leprosy in India - (1943), 15, p. 23
c) Leprosy Rev. - (1947), 18, p. 54
- 155 - LUCRECE :
De Natura Rerum : VI - Vers 1114 et 1115.
- 156 - MACDONNEL (A.) :
A History of Sanskrit Literature .
1928 - London .
- 157 - MAXWELL (J.L.) :
Leprosy, the problem of its eradication
from China.
1928 - China Medical Journal, 42, p. 867.
- 158 - MØLLER - CHRISTENSEN (V.) :
Ten Lepers from Naestved in Denmark .
1953 - Danish Science Press - Copenhagen.
- 159 - MØLLER - CHRISTENSEN (V.), BAKKE (S.
N.), MELSOM (R.S.), and WAALER (E.) :
Changes in the Anterior Nasal Spine and
the Alveolar Process of the Maxillary
Bone in Leprosy .
Int. Journ. Leprosy, 1952 - 20 - p. 335.
- 160 - MOODIE (R.L.) :
La Paléopathologie au Pérou; lésions crâ-
niennes pré-historiques .
1925 - Biologie Médicale - Paris, p. 71.
- 161 - MOUAT (F.J.) :
Notes on native remedies N° 1 : the chaul-
moogra.
Indian Ann. Med. Sci.-1854- 1, p. 646 .
- 162 - PATERSON (D.E.) :
Radiological bone changes and angiogra-
phic findings in leprosy with special refe-
rence to pathogenesis of atrophic condi-
tions of digits .
Journ. Fac. Radiol. Lond , 1955 - 7 - p.35..
- 163 - PATERSON (D.E.) :
Bone changes in Leprosy .
Leprosy in India.
1956 - XXVIII, p. 128.
- 164 - PATERSON (D.E.) :
Bone changes in Leprosy, their incidence,
progress, prevention and arrest .
Int. Journ. Leprosy - 1961 - 29 , p. 393.
- 165 - PATERSON (D.E.), JOB (C.K.) :
Bone changes and absorption in Leprosy
(A radiological, pathological and clinical
study).
In : COCHRANE (R.G.)
Leprosy in Theory and Practice .
1964 - (op. cit.) p. 425.
- 166 - PRITCHARD (J.J.) :
The Osteoblast.
The Biochemistry and Physiology of Bone.
1956 - N.Y. Academic Press, p. 179.
- 167 - RUFFER (M.A.) :
Studies in the Paleopathology of Egypt.
1921 - U. of Chicago Press - Chicago -
vol. XX, 372 pp.
- 168 - SKINSNES (O.K.) :
Leprosy in Society.
I - Leprosy has appeared on the face.
Leprosy Rev. - 1964 - 35 , p. 21.
- 169 - SUDHOFF (K.) :
Cité par : THORWALD (J.) :
Histoire de la Médecine dans l'Antiquité.
(op. cit.), p. 134.
- 170 - THORWALD (J.) :
Histoire de la Médecine dans l'Antiquité.
1962 - Hachette, éd. - Paris, 329 pp.
- 170.bis - WEITH :
cité par SKINSNES (O.K.)
Leprosy in society.
1964 (op. cit.) p. 112.
- 171 - WILLIAMS - HERBERT (U.) :
Cross a microscopic anatomy of 2 peruvian
mummies.
Arch. of Pathol. and Laboratory Medicine -
Chicago - 1927 - 4 , p. 26.

172 - WISE :

Rev. Hist. Med., 1867 - 5 -
 cité par : SOUZA-ARAUJO (De) :
 História da classificação clínica etc...
 1962 (op. cit.) p. 1.

173 - WISEMAN :

cité par : COCHRANE (R.G.) :
 Leprosy in Theory and Practice .
 1964 (op. cit.) , p. 2.

174 - WONG (K.C.) et WU (L.T.) :

History of Chinese Medicine.
 a) 1932 - Tien-T'sin - 1st ed. - 706 p.
 b) Being a Chronicle of Medical Happenings
 in China from Ancient Times to the Present
 Period.
 1936 - Shanghai - National - Quarantine
 Service - 2nd. ed. - Livre 1 - 906 pp. -
 906 pp.
 175 - YEOLI (M.) :
 A " Facies Leontina " of Leprosy on an An-
 cient Canaanite Jar.
 Journ. Hist. Med. - 1955 - 10 , p. 331.

C H A P I T R E I I

- La Lèpre Vraie au Moyen Age et aux Temps Modernes.

- 176 - ASHMEAD (A.S.) :
 - 1895 -
 cité par : d'HARCOURT (R.)
 La Médecine dans l' Ancien Pérou.
 1939 (op. cit.), p. 92.
- 177 - ASHMEAD (A.S.) :
 Photographs of two ancient peruvian vases,
 with some particularities presented by them
 and some observations about them.
 Journ. of cut. and genito-urin. diseases -
 New-York.
 1895 - 13 - p. 465.
- 178 - ASHMEAD (A.S.) :
 Pre-columbian lupus Uta and its surgical
 treatment by amputation of nose and upper
 lip, as represented on the huacos pottery
 of Peru.
 The St-Louis Med. and Surg. Journ.
 Nov. 1900, p. 14.
- 179 - ASHMEAD (A.S.) :
 Introduction of Leprosy into America from
 Spain. That disease was not pre-columbian
 in the western hemisphere but Siphilis was.
 St-Louis Med. and Surg. Journ. -Aug. 1902.
- 180 - ASHMEAD (A.S.) :
 The huacos poteries of pre-columbian Perù,
 pathologically considered.
 cité par : TELLO (J.) :
 Thèse 1908 (op. cit.) p. 100.
- 181 - ASHMEAD (A.S.) :
 Utosic syphilis and some other things of
 interest to Paleo American Medecine as re-
 presented on Huacos Poteries of old Peru.
 Amer. Journ. of Derm. - 1910 - 14 , p. 446.
- 182 - BERTRIN (Abbé) :
 Encyclopédie Larousse (VII Volume)
 N° 60495. Librairie Larrousse ed. Paris ,
 T.V - p. 610.
- 183 - BEYTOUT (D.) :
 Communication personnelle - 1967.
- 184 - BOCELLIN (P.) :
 La Pratique de Maistre Pierre Bocellin ,
 chyrurgien et Citoyen de la Noble Cité de
 Belleys, en Savoye, sur la Matière de la
 Contagieuse et Infective Lèpre. (Sic.)
 1540 - Lyons - (in 4°).
- 185 - BONNAFOUS
 cité par : GIBERT (C.M.) :
 Gazette Med. de Paris - 1848 (op. cit.),
 p. 799.
- 186 - BROWNE (S.G.) :
 Leprosy : the christian attitude.
 Int. Journ. of Leprosy - 1963 - 13 , p. 229.
- 187 - CAPITAN (D.) :
 Présentation de 4 huacos péruviens antropo-
 morphes, avec des mutilations .
 Presse Med. - 1909 - 44 , p. 408.
- 188 - CASCAJO ROMERO (J.) :
 El Pleito de la curación de la Lepra en
 el Hospital de San Lazaro de Lima.
 Ann. de Estudios Americanos.
 1948 - 5, p. 145.
- 189 - COBO (B.) :
 Historia del Nuevo Mundo (1639-1653).
 Publ. par M. Jiménez de la Espada, Se-
 villa, IV T.
 1890-1893 - T. III, Livre 12, chap. XVII,
 p. 189.
- 190 - COTURRI (E.) :
 The hospitalization of lepers at Lucques
 from the 13th to the 15th century.
 Scapel Brux. - Mars 1962 - 115, p. 269.
- 191 - COUSSEMAKER (E.) :
 Maison des lépreux, Lez-Bourbourg, près
 de Dunkerque.
 Extrait des Annales du Comité Flammand
 de France.
 1866 - Lefebvre-Ducrocq, ed. Lille - T VIII-
 47 pp.
- 192 - D'HARCOURT :
 La Médecine dans l' Ancien Pérou.
 1939 - Maloine, ed., Paris - p. 35.
- 193 - DES INNOCENS (G.) :
 Examen des Elephantiques ou Lépreux ;
 Recueilly de Plusieurs Bons et Renommés
 Auteurs Grecs, Latins, Arabes et Fran-
 çois. (Sic.).
 1595 - T. Soubron, ed., Lyon - in 8°.

- 194 - DULISCOURT :
Les Lépreux au Moyen-Age -
Thèse Etat Médecine. 1906 - Bordeaux.
- 195 - ECHEVARRIA :
Historia de Arequipa.
Arequipa, 1877, chap. VI.
cité par : PESCE : Lepra en el Perú pre-
colombino (op. cit.) p. 51.
- 196 - EHLERS (E.) :
Danske St-Jørgensguarde i MiddeLalderen.
Bibl. Laeger - 7, p. 353.
- 197 - ENGEL (C.E.) :
L'Ordre de Malte en Méditerranée (1530-
1798).
1957 - ed. du Rocher, Monaco - 351 pp.
(p. 158).
- 198 - ESTETE (M.) :
Noticias del Perú (1534).
Coll. de Lib. Y divers. ref. a la Conquis-
ta del Perú.
1924 - H. Urteaga, ed. Lima - T. VIII -
(2^e éd.).
- 199 - FAGERLUND (L.W.) :
Hospitalet pa Glöskar.
1885 - Helsingfors.
cité par : RICHARDS (P.) :
Leprosy in Scandinavia (op. cit.) p. 130.
- 200 - FARFAN (J.M.B.) :
Breve vocabulario patológico quechua.
Apéndice a J.M. Lastres - La Medicina
en la obra de Guamán Poma de Ayala.
Rev. del Museo Nac. Lima.
1941 - I Sem. - p. 163-164.
- 201 - FAY (H.) :
Histoire de la Lèpre en France. Lépreux
et Cagots du Sud-Ouest.
1910 - Paris (in 8°) - cité par : JEANSEL-
ME : " Comment l'Europe au Moyen-Age
se protégea contre la Lèpre. "
(op. cit.) - p. 2.
- 202 - FOUCAULT (M.) :
Histoire de la Folie à l'Age Classique.
1964 - Plon, ed. - Paris - 311 pp. (p. 13
à 18).
- 203 - GHEORGHU (C.V.) :
La Jeunesse du Docteur Luther.
1965 - Plon, ed. - Paris - 288 pp.
- 204 - GUIGNEBERT (Ch.) :
Le Christianisme Médiéval et Moderne.
1922 - Flammarion. ed. - Paris - 323 pp.
- 205 - HEISER (V.G.) :
L'extraordinaire Odyssée d'un Médecin.
1938 - Corrêa ed. - Paris - 515 pp.
(p. 245 à 300).
- 206 - HUAMAN POMA (F.) :
Nueva crónica y buen gobierno (Escr.
1593-1613).
1936 - Ed. facsim. Inst. Ethnol. - Paris-
1068 pp.
- 207 - ILPIDE (A.) :
La Lèpre en Auvergne au Moyen-Age, et
la léproserie d'Herbet à Montferrand.
Rev. d'Auvergne - 1961-1962 - 76, p. 95.
- 208 - JEANSELME (E.) :
Comment l'Europe au Moyen-Age se pro-
tégea contre la Lèpre.
1931 - Bulletin de la Société d'Histoire
de la Médecine, ed. - Paris - 155 pp.
- 209 - JIMENEZ DE LA ESPADA (M.) :
Origen utoso de las lesiones representa-
das en los antiguos huacos antropomorfos
peruanos.
6 Oct. 1897 - Soc. Antropol. Berlin.
cité par : J. TELLO " Antigüedad de la
Sifilis en el Perú " (op. cit.).
- 210 - JOINVILLE (Jean, Sire de) :
Livres des Saintes Paroles et des bons
fais de nostre Roy Saint Looy.
Histoire de St-Louis - (Texte original,
ramené à l'ortographe des Chartes).
1883 - Hachette, ed. - Paris - (in 8°)
336 pp. (p. 11).
- 211 - KENNETH-WALTER :
Histoire de la Médecine, des Pratiques
Anciennes aux Découvertes les plus Mo-
dernes.
1962 - Vervier, éd. - Belgique, p. 23.
- 212 - LABOURT (L.A.) :
Recherches sur l'origine des Ladreries,
Maladreries et Léproseries.
1854 - Paris.
- 213 - LARKEY (S.V.) :
Leprosy in Medieval Romance. A note on
Robert Henryson's " Testament of Cres-
seid ".
Bull. Hist. Med. - 1961 - 35, p. 77.
- 213 bis - LASTRES (J.B.) :
Las Neurobartonellosis.
1945 - Lima - I vol. - 162 pp.
- 214 - LATAPI (F.), SAUL (A.), ORTIZ (Y.) :
La Lepra en Mexico.
a) Acta Leprológica - 1964 - 16, p. 7.
b) Int. Journ. Leprosy - 1964 - 32, p. 453.
- 215 - LEHMANN - NITSCHKE (R.) :
Lepra precolombiana. Rev. del Museo de
la Plata. 1902 - 9, p. 337.

- 216 - LEHMANN - NITSCHKE (R.) :
Patología en la alfarería peruana.
1904 - Rev. Museo La Plata - 11.
- 217 - LIZARRAGA (R.) :
Descrip. de las Indias, 1605 -
1908 - Revista Histórica, Lima.
cité par : PESCE (H.) : La Lepra en el
Perù Precolombino - (op. cit.), p. 53.
- 218 - LOAYZA (R.) :
Memorial de Las Cosas del Perù tocantes
a Los Indios.
Coll. : de Docum. inéditos por La Historia
de Espania (publiée par le Marquis de Fu-
ensalada del Valle).
1889 - Madrid - T. XCIV , p. 592.
- 219 - MARROQUIN (J.) :
Epidemiología del Tifus exantemático en el
Perù.
- El Perù Médico , Lima.
1950 (2) - Mar-Abr. , p. 1.
- 220 - Mc ARTHUR (M.) :
Leprosy rev. - 1953 , N° 1.
cité par : GRAMBERG (K. P. C. A.) : Le-
prosy in the Bible - (op. cit.), p. 133.
- 221 - MEDINA (F. de) :
a) Relac. del visitador de idolatrias del ar-
zobispado de Lima en 1650 (Arch. de Indias). I. p. 217.
b) PESCE (H.) : La Lepra en el Perù Pre-
colombino. (op. cit.), p. 52.
- 222 - MERCIER (C. A.) :
Lepers Houses and Medieval Hospitals.
1915 - H. K. Lervis, éd. - London.
- 223 - MØLLER - CHRISTENSEN (V.) :
Om Udgravningen af Naestved Sct Jørgens-
gaard i Aaderup.
Med. Forum . Kbh - 4 , p. 302.
- 224 - MONTESINOS (F.) :
Anales de Perù.
1906 - Maúrtua V.M. - Madrid (2 vol.)
II , p. 111 .
- 225 - MORALES (D. de) :
Entrada y misiones de los Audes de Jauja.
1602 - En : Relaciones Geograficas de Indi-
as - ultimo apéndice , IV , p. 141.
- 225 bis - MUNIZ (M.) :
Lesiones Leprosas representadas en los
huacos Chira (Perù).
in : TELLO (J.) -
Thèse 1908 (op. cit.), p. 94-95.
- 226 - NEWTON (N.) :
Limitation des naissances dans l'Ancien
Pérou.
Documents " Abbotempo ".
1965 - III , p. 10.
- 227 - ODRIOZOLA (E.) :
La Maladie de Carrión ou la " Verruga pé-
ruvienne ".
La Presse Médicale - Paris - 1898 - 62 ,
p. 41 .
- 228 - PATERSON (D. E.) :
Radiological Bone changes and Angiographic
findings in Leprosy with special references
to pathogenesis of atrophic conditions of
digits.
Journ. Fac. Radiol. - London - 1955 - 7 ,
p. 35.
(voir aussi N° 162).
- 229 - PATERSON (D. E.) :
Bone changes in Leprosy - Their incidence,
progress, prevention and arrest .
Int. Journ. Leprosy - 1961 - 29 , p. 393.
(voir aussi N° 164).
- 230 - PESCE (H.) :
Lepra en el Perù precolombino (Leprosy
in precolombian Perù).
Ann. Fac. Med. Lima.
1955 - 38 (1) , p. 48-64.
- 231 - PIZARRO (P.) :
Relac. del Descubr. y Conq. de los reinos
del Perù. 1571 - Arequipa - Colec : Docum..
inedites p. la Hist. de Espana.
1844 - Fernandez Navarrete éd. Madrid, V.
- 232 - PIZARRO (P.) :
Descubriamente y Conquista del Perù (1571).
Colec. de Libr. y Docum. Refer. a la Hist.
del Perù.
1917 - Lima - T. VII.
- 233 - POLAKOWSKI (H.) :
Precolumbische Lepra.
Verhandl. der berliner gesellschaft f. an-
thropologie, ethnologie u. Urgeschichte Ber-
lin.
1898 - p. 486.
- 234 - RAFFOUR (L. F.) :
La Médecine chez les Mexicains précolom-
biens.
Thèse d'Etat de Médecine - 1900 - (in 8°).
- 235 - RICHARDS (P.) :
Leprosy in Scandinavia : a discussion of its
origins, its survival, and its effects on
Scandinavian life over the course of nine
centuries.
1960 - Centaurus - 7 , p. 101.
- 236 - ROOK (A.) :
Edward Beck's Treatise on Lepra vulgaris
(1834).
1957 - Med. Hist. Lond. - 1 , (2) , p. 160.

- — — — —

1 - La Clinique de la Lèpre : A la recherche d'une classification.

- 263 - ALIBERT (J.L.) :
cité par : SOUZA-ARAÚJO (H.C. de) - 1814 .
Historia da classificação Clinica da Lepra. (op. cit.), p. 397.
- 264 - ANDO (I.) :
Japan Medical World. 11/9/1920.
cité par : SOUZA-ARAÚJO (H.C. de)
Historia da classificação clinica da Lepra - (op. cit.), p. 398.
- 265 - AQUINO FONCECA (J. d') :
Rapport à l'Académie de Médecine.
in : GIBERT (C.M.)
Bulletin de l'Acad. de Méd. - 1854 - 1855 ;
(op. cit.), p. 1127.
- 266 - CAIRO-CONFERENCE :
a) Int. Journ. Leprosy - 1938, 6, p. 177.
b) Leprosy Rev. - 1938, 9, p. 143.
c) Report of the Sub-committee on Classification.
J. Egypt. Med. Ass. - 1938, 21 .
- 267 - CHAUSSINAND (R.) :
Examens bactériologiques et leur interprétation dans la Lèpre.
Rev. Med. Fr. - 1943, 21, p. 595.
- 268 - CHAUSSINAND (R.) :
Morphologie du Bacille de la Lèpre.
Rev. Med. Fr. - 1943 - 21, p. 610.
- 269 - CHAUSSINAND (R.) :
Contribution à l'étude de la morphologie du Bacille de Hansen .
Ann. Inst. Past. - 1947 - 73, p. 660.
- 270 - CHAUSSINAND (R.) :
Inoculation du Bacille de Hansen et du Bacille de Stefansky à la Perche Arc-en-ciel (" Eupomotis gibbosus ").
Rev. Brasil. Leprol. - 1951 - 19, p. 4.
- 271 - CHAUSSINAND (R.) :
A propos de l'expérimentation de la vaccination par le B. C. G. dans la prophylaxie de la lèpre.
Int. Journ. Leprosy. - 1955 - 23, p. 270.
- 272 - CHAUSSINAND (R.) :
Quelques indications théoriques et pratiques, résultant de nos 28 années de recherches sur la lèpre.
Med. Exp. - 1960, 2, p. 54.
- 273 - CHAUSSINAND (R.) :
Classification de la lèpre.
Leprosy Rev. - 1961, 32, p. 74.
- 274 - COCHRANE (R.G.), SMYLY (H.J.) :
in : Leprosy in Theory and Practice.
1964 - (op. cit.), p. 299.
- 275 - DARIER (J.) :
Les Tuberculoïdes de la Lèpre.
IIIème Conf. Int. Lèpre, Strasbourg - 1923, p. 171.
- 276 - DAVISON (A.R.), KOOLJ (R.), WAIN-WRIGHT (J.) :
Classification of Leprosy.:
I - Application of Madrid Classification on various forms of Leprosy.
Int. Journ. of Leprosy - 1960, 28, p. 2.
- 277 - GIBERT (C.M.) :
Lèpre d'Amérique.
Gaz. Med. Paris - 1851, 6, p. 329.
- 278 - GIBERT (C.M.) :
Rapport collectif sur plusieurs documents relatifs à la lèpre.
Bull. Acad. Med. - 1854-55, Série 1, 20, p. 1126.
- 279 - HANSEN (G.A.), LOOFT (G.) :
Leprosy : in its clinical and pathological aspects.
1895 - John Wright, ed. - Bristol.
- 280 - HAVANA CONFERENCE :
Report of Classification Committee.
Memoria del Ve Congress Internacional de la lepra.
1948, 74, p. 1.
- 281 - JADASSOHN (J.) :
Ein Fall von Lepraansteckung.
Vème Congrès international de Dermatologie. - 1904, 2, p. 80.
- 282 - KHANOLKAR (V.R.), COCHRANE (R.G.) :
The Dimorphous Macular Lesion in Leprosy.
Indian. J. Med. Sci. - 1956, 10, p. 499.
- 283 - KAPOSÍ (M.) :
1891 : cité par : SOUZA-ARAÚJO (H.C.de):
Historia da classificação clinica da Lepra.
1962 (op. cit.), p. 397.

- 284 - KAPOSI (M.) - 1874 :
in : Hebra, Maladie de la peau, Paris,
1874 :
cité par : SOUZA-ARAÚJO (H.C. de)
Historia da classificação clinica da lepra.
1962 - (op. cit.), p. 397.
- 285 - LANGUILLON (J.) :
Les Classifications de la Lèpre : pour une
classification immunologique.
Med. Trop. - 1966, 26 (2), p. 115.
- 286 - LELOIR (H.) :
Traité pratique de la lèpre. 1886.
in : SOUZA-ARAÚJO (H.C. de) :
" Historia da classificação da Lepra ".
1962 - (op. cit.), p. 397.
- 287 - MADRID Congress - 1953 :
Report of classification Committee.
Memoria del VI Congresso Intern. de Le-
prologia.
1953 - Madrid, 75, p. 1.
- 288 - MONTESTRUC (E.) :
Le VIIème Congrès international de Léprolo-
gie.
Tokyo - 12-19 Nov. 1958.
Arch. de l'I.P. de la Martinique.
Janv. 1959 (N° Spécial), p. 31.
- 289 - PARIKH (A.C.) :
Classification of Leprosy for the Clinician.
Ind. Pract. - Oct. 1965, 18, p. 727.
- 290 - RAMOS E SILVA (J.) :
Ainda sobre os criterios da classificação
da Lepra.
1960 - O. Hospital - 58, p. 2.
- 291 - The RIO CONGRESS REPORTS :
Int. Journ. of Leprosy - 1964, 32 (4),
p. 427.
- 292 - ROGERS (Sir Leonard) and MUIR (E.) :
Leprosy.
a) 1925 - J. WRIGHT ed. - Bristol.
b) 2ème édition 1940 -
c) 3ème édition 1946 -
- 293 - ROSS INNES :
" Communication personnelle ". 1960 :
in CHAUSSINAND (R.) :
Classification of Leprosy.
1961 - Leprosy Rev. - (op. cit.), p. 74.
- 294 - SCHUJMAN (S.) :
Course in Leprology :
Classification General considerations.
Sem. Med. (B. Air) -
- 5 sept. 1963 - 123, p. 799
- 12 sept. 1963 - 123, p. 874
- 14 oct. 1963 - 123, p. 1218
- 23 janv. 1964 - 124, p. 315
- 30 janv. 1964 - 124, p. 358.
- 295 - TOKYO CONGRESS 1958 :
Trans VII th International Congress of Le-
prology - Tokyo.
Tofu Kyokai (Japanese Leprosy Foundation)
ed. 1959 , p. 19.
- 296 - WADE (H.W.) :
Borderline Tuberculoïd Leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1940, 8 , p. 307.
- 297 - WADE (H.W.) and LOWE (J.) :
The Type Distribution of Patients at the
Purulia Leper Colony.
Leprosy in India - 1937, 9 , p. 39.
- 298 - WILSON (E.) - 1867 :
cité par : SOUZA-ARAÚJO (H.C. de) :
Historia da classificação clinica da lepra.
Revista Brasileira de Medicina - 1962
(op. cit.), p. 397.

— — — — —

2 - La Bactériologie : Les Tentatives de Culture .

299 - BAPAT (C.V.) :

Growth characteristics of an acid-fast Mycobacterium isolated from Human Lepromatous Leprosy.

Int. Journ. Leprosy - Juil-Sept. 1961 - 29, p. 329.

300 - BAPAT (C.V.), RANADIVE (K.J.), KHANOLKAR (V.R.) :

In vitro cultivation of an acid-fast mycobacterium isolated from human lepromatous leprosy.

1°) Indian Journ. Path. and Bact. 1958 - I, p. 156.

2°) Int. Journ. Leprosy - 1960 - 28, (3), p. 346.

301 - BAYLET (R.), CAMIN (R.), BASSET (A.)

1960 : cité par MERKLEN (F.P.), COTTE-NOT (F.) :

La Lèpre, maladie des transplantés. 1965 - (op. cit.), p. 196.

302 - BAYON (H.) :

Démonstrations of specimens relating to the culture of the leprosy bacillus.

Brit. Med. Journ. - 1911 - 2, p. 1269.

303 - BAYON (H.) :

On the transmission of leprosy to animals by direct inoculation.

Brit. Med. Journ. - 1912 - 1, p. 424.

304 - BAYON (H.) :

The artificial cultivation of Hansen's bacillus.

Ann. Trop. Med. and Parasit. - 1915 - 9, p. 535

304 bis - BERGEY :

Manual of Determination Bacteriology.

1957 (VII^e ed.), Williams et Wilkins, ed. - Baltimore - U. S. A. - 1094 pp. - (p. 696-697).

305 - BORDONI-UFFREDUZZI (G.) :

Ueber die Kultur der Leprabacillen.

Zentr. Bakt. - 1887 - 3, p. 409.

306 - CHAMBON (M.), POURTOY (H.) :

Etude in vitro de la sensibilité des mycobactéries léproïdes à quelques antiseptiques et antibiotiques.

Soc. Pharm. Lyon (Lyon Pharmaceutique)

Mai 1956 - 7, p. 23.

307 - CHATTERJEE (K.R.) :

1958 - cité par : MERKLEN (F.P.), COTTE-NOT (F.) :

La Lèpre, maladie des transplantés. (op. cit.), p. 196.

308 - CHATTERJEE (K.R.), RAY (H.N.), MUKERJEE (N.), UZIR (P.K.) :

Bull. Calcutta Sch. Trop. Med. - 1956 - 4, p. 164.

309 - CHAUSSINAND (R.) :

Contribution à l'étude de la Lèpre. 1^o essai de culture du bacille de Hansen.

Int. Journ. Leprosy. 1941 - 9, p. 69.

310 - CHAUSSINAND (R.) :

Transmission réalisée de la Lèpre humaine aux singes. (" Macacus cynomolgus ").

Rev. Med. Franç. - 1943 - 21, p. 627.

311 - CHAUSSINAND (R.) :

A propos des essais de culture du bacille de la Lèpre.

Ann. Inst. Pasteur. - 1947 - 73, p. 433.

312 - CHAUSSINAND (R.) :

Inoculation de la Lèpre aux animaux.

Ann. Inst. Pasteur. - 1947 - 73, p. 677.

313 - CHAUSSINAND (R.), VIETTE (R.) :

Etude de la coloration des bacilles acido-alcoolo-résistants par le noir soudan.

Ann. Inst. Pasteur - 1955 - 89 (3), p. 280.

314 - CLEGG (M.T.) :

Some experiments on the cultivation of " Bacillus leprae ".

Philippine Journ. of Sc. - 1909 - 4, p. 77.

315 - DEVILLE (J.F.) :

1963 : cité par MERKLEN (F.P.), COTTE-NOT (F.) :

La Lèpre, maladie des transplantés. - 1965 - (op. cit.) p. 196.

316 - DUVAL (C.W.) :

The cultivation of the leprosy bacillus, and the experimental production of leprosy in the Japanese dancing mouse.

Journ. Exp. Med. - 1910 - 12, p. 649

317 - DUVAL (C.W.) :

The experimental production of leprosy in the monkey.

(Macacus rhesus).

Journ. Exp. Med. - 1911 - 13, p. 374.

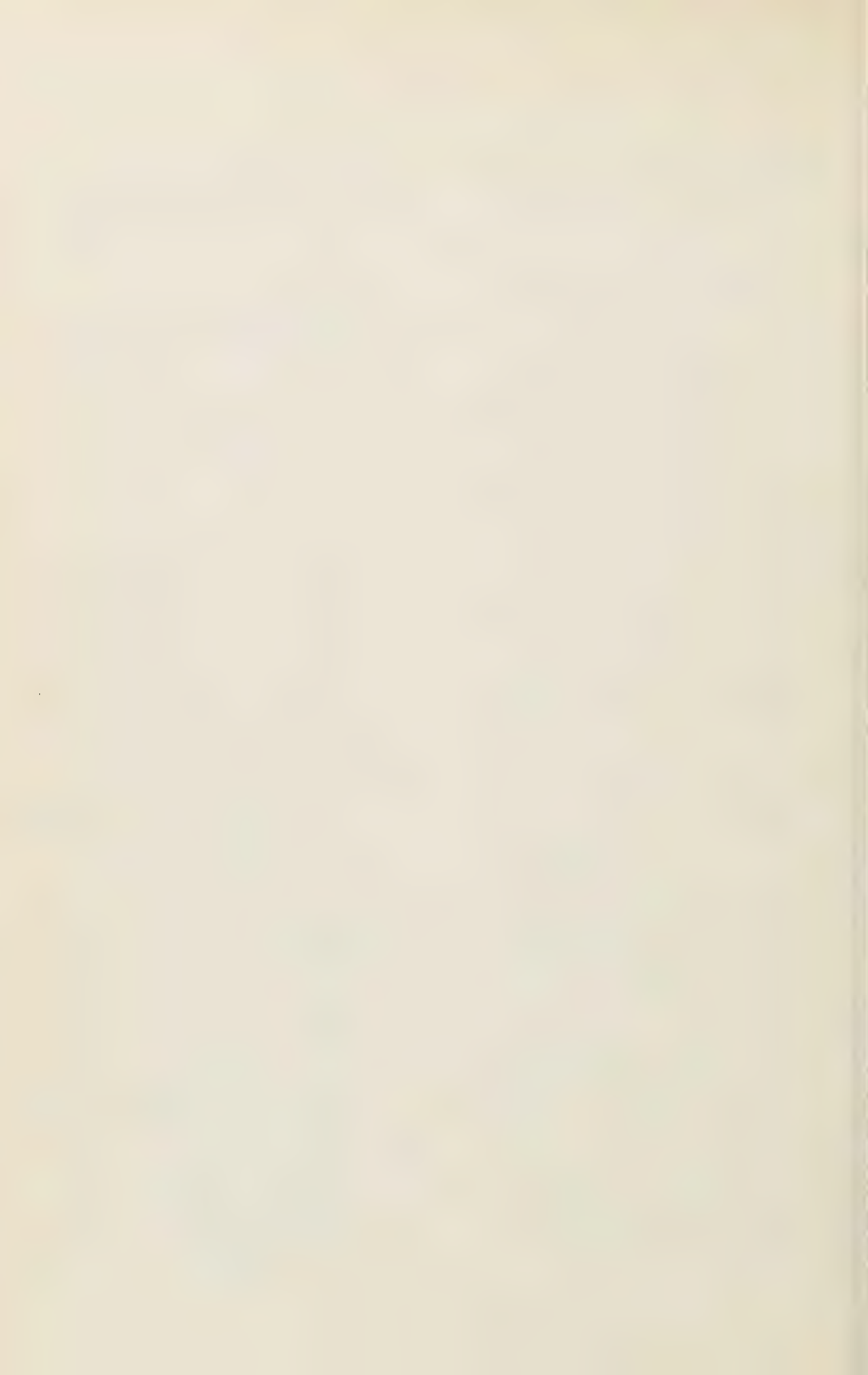
318 - DUVAL (C.W.) :

Notes on the biology of " Bacillus leprae ".

New Orleans Med. and Surg. Journ. - 1910 - 63, p. 549.

- 319 - DUVAL (C.W.), COURET (M.) :
A further note upon the experimental production of leprosy in the monkey (*Macacus rhesus*) with a critical study of the culture employed.
Journ. Exp. Med. - 1915 - 15, p. 292.
- 320 - DUVAL (C.W.), WELLMAN (C.) :
A new and efficient method for cultivating "*Bacillus leprae*" from the tissue; with observations on the different strains of acid-fast bacilli found in leprosy lesions.
Journ. of the Amer. Med. Assoc. - 1912 - 58, p. 427.
- 321 - DUVAL (C.W.), WELLMAN (C.) :
A critical study of the organisms cultivated from the lesions of human leprosy, with a consideration of their aetiological significance.
Journ. Cutan. Disease. - 1912- 30, p. 397.
- 322 - EICHBAUM (F.) :
Erfahrungen und Beobachtungen an Säurefesten Stäbchen.
Zeitschr. Immf. - 1932 - 74, p. 31.
- 323 - GRAY (C.T.) :
Respiratory metabolism of murine leprosy bacilli.
Journ. Bact. - 1952 - 64, p. 305.
- 324 - GUNDERS (A.E.) :
Progressive experimental infection with *Mycobacterium leprae* in Chimpanzee - A preliminary report.
Journ. Trop. Med. Hyg. - 1958 - 61, p. 228.
- 325 - HANKS (J.H.) :
Bacteriology of leprosy.
Ann. New-York Acad. of Sciences - 1951 - 54, p. 12.
- 326 - HANKS (J.H.), GRAY (C.T.) :
Extra cellular inhibitors in leprosy infections and their role as barriers to experimental transmission.
Int. Journ. Leprosy - 1954 - 22, p. 461.
- 327 - HAUDUROY (P.) :
Bacilles tuberculeux et paratuberculeux.
1950 - Masson ed.-Paris.
- 328 - JADIN (L.), WERY (M.), MORIS (R.) :
1964 : cité par : MERKLEN (F.P.), COTTENOT (F.).
La Lèpre, maladie des transplantés. - (op. cit.), p. 196.
- 329 - KEDROWSKI (W.J.) :
The microbiology of leprosy bacillus.
Journ. Trop. Med. - 1928 - 31, p. 17.
- 330 - KEDROWSKI (W.J.) :
Experimentelle Erfahrungen über Lepraempfindungen bei Tieren.
Zentralbl. Bakt. 1° Abt. Orig. - 1903 - 35, p. 368.
- 331 - KEDROWSKI (W.J.) :
Ueber die Kultur der Lepraerreger.
Zeitschr. Hyg. - 1901 - 37, p. 52.
- 332 - KEDROWSKI (W.J.) :
Kunstige Kultur der Lepraerreger.
Russ. Arch. Path. Klin. Med. und Bakt. - 1900 - 10, p. 449.
- 333 - Mc KINLEY (E.B.) :
The bacteriology of Leprosy : a review.
Int. Journ. Leprosy - 1939 - 7, p. 1.
- 334 - MERKLEN (F.P.), COTTENOT (F.) :
La Lèpre, maladie des transplantés.
La Rev. du Prat. - Janv. 1965 - 15 (2), p. 195.
- 335 - MERKLEN (F.P.), COTTENOT (P.), GALISTIN (P.) :
2° Soc. de Pathologie comparée.
Nov. 1963 : cité par :
MERKLEN (F.P.), COTTENOT (F.),
La Lèpre, maladie des transplantés. - (op. cit.), p. 196.
- 336 - MORELLINI (M.), CATTANEO (C.), VICARI (G.) :
La moltiplicazione del "*Myc. Tuberculosis-Var. hominis*" in "*Galleria mellonella* L."
Riv. Tbc. e Mal. App. Resp. - 1953 - 3, p. 459.
- 337 - OMODEI-ZORINI (A.), MORELLINI (M.), CATTANEO (C.) :
Studi sulla tubercolosi degli animali refrattari e sull'antibiosi tubercolare. Il comportamento della "*Galleria mellonella*" e di alcune mosche di fronte al bacillo di Koch.
Ann. Ist. C. Forlanini. - 1947 - 10, p. 157.
- 338 - OTA (M.), SATO (S.) :
Cultures de deux variétés d'un bacille acido-résistant à partir du sang et du lépreux de lépreux. ("*Mycobacterium aurantiacum* et M. Album).
C.R. Soc. Biol. - 1931 - 107, p. 1062.
- 339 - PENSO (G.), NOEL (R.), BLANC (M.), Soeur MARIE SUZANNE.
Etudes et recherches sur les mycobactéries XV : le *Mycobacterium Marianum* (Penso - 1953). Etude microbiologique, pathogénétique et immunologique.
Estratto dai rendiconti dell'Accademia Nazionale dei XL. Serie IV. Vol. VIII. (80ème dalla fondazione) - Roma 1957.

- Journal of Management Inquiry* 18(6)



T R O I S I E M E P A R T I E

L E S M E D I C A T I O N S E T L E S T R A I T E M E N T S

A - Thérapeutique de l'Antiquité au XIXème siècle.

- 361 - BAILLON (H.) :
 Traité de botanique médicale.
 1884 - Hachette, ed. - Paris.
 1961 - cité par Cl. JARDIN : Thèse 1961
 (op. cit.) p. 51.
- 362 - BHADJAJI :
 Das Öl des H Inebrians ein Mittel Gegen
 Lepra.
 Monats f. prakt. Dermat.
 1893 - 17 (11), p. 573 (résumé).
- 363 - BOYD (S.) :
 The Bhau Daji Treatment of Leprosy.
 a) Brit. Journ. Dermat., 1893 - 5, p. 203.
 b) cité par Cl. JARDIN - Thèse 1961 (op.
 cit.) p. 108.
- 364 - BROWN (R.) :
 cité par Cl. JARDIN - Thèse 1961 (op.
 cit.) p. 52.
- 365 - CHATTERJEE (K.R.) :
 Notes on the treatment of leprosy with
 diphteria-formol toxoid.
 Leprosy in India - 1942 - 4, p. 20.
- 366 - COCHRANE (R.G.) :
 Impublished work. 1941.
 In Cochrane (R.G.) : Leprosy in theory
 and Practice. 1964. (op. cit.) p. 389.
- 367 - COCHRANE (R.G.) :
 New developments in the therapy of leprosy.
 Proceedings of the IVth international
 congress on tropical medicine and malaria.
 Washington - 1948, p. 374.
- 368 - COCHRANE (R.G.) :
 Comparison of sulfone and hydnocarpus
 therapy of leprosy.
 Int. Journ. of Leprosy - 1948 - 16, p. 139.
- 369 - COCHRANE (R.G.) :
 Therapy.
 in : Cochrane R.G. : Leprosy in Theory
 and Practice.
 1964 (op. cit.), p. 371.
- 370 - COLE (H.I.) :
 The Constituents of Hydnocarpus Wightia-
 na oil.
 Philippine Journ. Sc. - 1929 - 40, p. 499.
- 371 - COLLIER (D.R.), Mc KEAN (J.H.) :
 The use of diphteria antitoxin and toxoid
 in leprosy - A preliminary report.
 Leprosy rev. 1940 - 11, p. 140.
- 372 - CREAC'H (P.) :
 - Les " Chaulmoogriques " Africains -
 Méd. Trop. - 1941 - 1, p. 36.
 - Le Beurre de Gorli.
 Méd. Trop. - 1941 - 1, p. 126.
- 373 - DANIELSEN (D.C.) :
 1 - Monats f. prakt. Dermat.
 1890 - 10, p. 240
 2 - Arq. Serv. Nac. Lepra (Rio - J)
 1946 - 4, p. 3.
- 374 - DESPREZ (G.) :
 Etude sur le chaulmoogra.
 Thèse doct. Univ., Pharm. Paris.
 1900 - Baillière, éd. - Paris.
- 375 - DESPREZ (G.) :
 Sur le chaulmoogra.
 Journ. de Pharmacie et de Chimie - 1900 -
11, p. 315.
- 376 - DHARMENDRA :
 " Tuvaraka " of ancient Hindu medicine is
 Hydnocarpus Wightiana and not Gynocardia
 odorata or Taraktogenos Kurzii ?
 Lep. India - 1941 - 13, p. 51.

377 - ENGEL BEY :

cité par : ..

a) KLINGMULLER (V.)

Die Lepra - 1930 (op. cit.)

b) JEANSELME (E.) - 1934.

La Lèpre (op. cit.)

c) Cl. JARDIN - Thèse -

1961 (op. cit.)

d) COCHRANE (R.G.)

Leprosy in Theory and Practice.

1964 (op. cit.)

378 - FLOCH (H.) :

Arq. Serv. Nac. Lepra (Rio - J)

1946 - 4 (3), p. 257.

379 - FLOCH (H.), LAJUDIE (P. de) :

a) Arch. I.P. Guyane.

1946, N° 135.

b) Int. Journ. Leprosy - 1949 - 17, p. 356.

380 - GATO :

cité par : Cl. JARDIN, Thèse (op. cit.),
p. 52.

381 - GIBOIN (L.M.) :

Epitomé de Botanique et de Matière Médi-
cale de l'Inde.

Thèse Doct. Etat Pharm. Marseille, 1949.

382 - GOZSY (B.), KATO (L.) :

Studies on the effects of phagocytic stimu-
lation on microbial disease ;XI : Action of chaulmoogra derivatives on
endothelial cells of skin vessels.

Int. Journ. Leprosy - 1955 - 23, p. 406.

382 bis - GRANEL (F.) :

Pages médico - historiques montpellié-
raines.1964 - Causse et Castelnau, éd. - Mont-
pellier - 185 p.p.

383 - HANSEN (G.A.), LOOFT (C.) :

a) Bristol, London 1895, p. 111.

b) Arq. Serv. Nac. Lepra (Rio - J) -
1946 - 4 (3), p. 321.c) cité par JARDIN (Cl.) - Thèse 1961
(op. cit.) p. 114.

384 - HEISER (V.G.) :

Leprosy : its treatment in the Philippine
Islands by the Hypodermic use of a Chaul-
moogra - oil Mixture.Publ. Hlth. Rep., Washington. - 1914 -
29, p. 2763.

385 - HENRY (T.A.) :

Chaulmoogra Oil in Leprosy.

Journ. Amer. Med. Ass. 1920 - 75,
p. 1523.

386 - HIRSCHSOHN (E.) :

Beitrag zur Prüfung des Oleum Gynocar-
diae.Pharm. Zentralh. Dresden. - 1903 - 24,
p. 627.

387 - HUARD (P.), WONG (M.) :

La Médecine Chinoise au cours des siè-
cles.1959 - Roger Dacosta, éd. - Paris -
192 p.p. - 42 pl. H.T.

388 - JEANSELME (E.), SEE (M.) :

Arq. Serv. Noc. Lepra (Rio-J). - 1946 -
4 (3), p. 324.

389 - KATO (L.), GOZSY (B.) :

Studies on the Effects of phagocytic sti-
mulation on Microbial Disease ; XII : Ac-
tion of Chaulmoogra Oil on the Reticulo-
endothelial system.

Int. Journ. Leprosy - 1955 - 23, p. 406.

390 - KERBASTARD (P.) :

Rapport sur le fonctionnement technique
du service de la lèpre pendant l'année
1955.

- Monographie - Bobo Dioulasso - 1956.

391 - KLINGMULLER (V.) :

Die Lepra.

In : JADASSOHN (J.) : Handbùch der Haut
und Geschlechtskrenkheiten.

1930. X - (2) Jadassohn, éd. - Berlin -

392 - LABERNARDIE (V.), LAFITTE (N.) :

Traitement de la lèpre par l'huile d'Hyd-
nocarpus Wightiana. Note préliminaire.

Bull. Soc. Path. Ex. 1927 - 20, p. 710.

393 - LAIGNEL-LAVASTINE (Dr.) :

Histoire Générale de la Médecine, de la
Pharmacie et de l'Art Vétérinaire.1936 - Albin Michel, éd. - Paris - III Vol.
2179 p.p.

394 - LAVIRON (P.) :

La Lèpre.

Cours du C.E.S. de Dermatologie de
Marseille.

1962 - p. 1 à 22.

395 - LAUNOY (L.) :

Biologie Méd.

1948 - 37, p. 161.

396 - LEE T'AO :

Chinese Medicine during the Ming Dynasty
Chinese Med. Journ. 1958 - 76, p. 285.

- © 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

B - La Chimiothérapie : Thérapeutique anti-lépreuse contemporaine.

1) La sulfone mère et ses dérivés : La D.D.S.

- 417 - BROWNLEE (G.) :
Int. Journ. Leprosy - 1949, 17, p. 73.
cité par : JARDIN (Cl.) - Thèse - 1961-
(op. cit.) p. 170.
- 418 - BUSHBY (S.R.M.) :
In : COCHRANE (R.G.) :
" Leprosy in theory and practice " - 1964.
(op. cit.).
Chap. XX : chemotherapy, p. 344.
- 419 - BUTTLE (G.A.H.) :
Personal communication reported by
LOWE (J.) :
Studies in sulphone therapy.
Leprosy Rev. 1952, 23, p. 4.
- 420 - BUTTLE (G.), STEPHENSON (D.),
SMITH (Y.), FORSTER (C.) :
Treatment of streptococcal infections in
mice with 4 - 4' Diaminodiphenyl - sulfone.
Lancet - 1937 - 1, p. 1331.
- 421 - COCHRANE (R.G.) :
Comparison of sulfone and hydnocarpus
therapy of leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1948 - 16, p. 139.
- 422 - COCHRANE (R.G.), RAMANUJAM (K.),
PAUL (H.), RUSSEL (D.) :
Two and a half years' experimental work
on the sulfone group of drugs.
Leprosy Rev. 1949 - 20, p. 4.
- 423 - COTTET (J.), RIST (N.), LIBERMANN
(D.), PERDRIGON (E.), MOYEUX (M.) :
Pharmacodynamie des sulfones.
Thérapie - 1951 - 6 (4 bis), p. 251.
- 424 - COWDRY (E.V.), RUANGSIRI (G.) :
Influence of promin, starch and heptalde-
hyde on experimental leprosy in rats.
Arch. Pathology - 1941 - 32, p. 632.
- 425 - DRICOT (Ch.) :
La thérapeutique moderne de la lèpre ap-
pliquée à un essai d'éradication de cette
affection dans une région du Congo Belge.
Bruxelles Méd. - 1952 - 9, p. 452.
- 426 - FAGET (G.H.), ERICKSON (P.T.) :
Chemotherapy of leprosy.
Journ. of Amer. Med. Assoc. - 1948 -
N° 7, p. 451.
- 427 - FELDMAN (W.H.), HINSHAW (H.C.),
MOSES (H.E.) :
Effect of Promin (sodium salt of p. p'dia-
minodiphenylsulfone-N, N' - dextrose sul-
fonate) on experimental tuberculosis ; pre-
liminary report.
Proc. Mayo. Clin. 1940 - 15, p. 695.
- 428 - FERNANDEZ NAFRIA (A.), TIENDA (H.) :
Thérapeutique actuelle de la lèpre.
La Médecine Coloniale - 1952 - 19 (6), p. 545.
- 429 - FLOCH (H.), DESTOMBES (P.) :
Traitement de la lèpre par la diaminodi-
phenylsulfone. (1358 F).
Publication N° 190 de l'Institut Pasteur de
la Guyane - 1949.
- 430 - FLOCH (H.), DESTOMBES (P.) :
Traitement de la lèpre par la diaminodi-
phénylsulfone (1358 F).
Bull. Acad. Nat. Med. - 1949 - 133,
p. 568.
- 431 - FLOCH (H.), DESTOMBES (P.) :
Concentration sanguine et élimination uri-
naire de la diamino-diphenyl-sulfone
(" sulfone-mère ") chez les lépreux.
Bull. Soc. Path. Exot. - 1950 - 43, p. 162.
- 432 - FLOCH (H.), MAILLOUX (M.) :
Le traitement de la lèpre par les sulfones
et plus particulièrement par la sulfone-mère
Maroc. Med. - 1957 - 36 (Fasc. spécial :
390), p. 1064.
- 433 - FOURNEAU (E.), TREFOUEL (J.), NITTI
(F.), BOVET (D.), TREFOUEL (Mme J.) :
Action antistreptococcique des dérivés sul-
furés organiques.
C.R. Acad. Sci. - 1937 - 204, p. 1763.
- 434 - FOURNEAU (E.), TREFOUEL (Mme J.),
NITTI (F.), BOVET (D.) :
Chimiothérapie de l'infection pneumococci-
que par la di-(p-acétylamino)phényl)-sul-
fone.
C.R. Acad. Sci. - 1937 - 205, p. 299.
- 435 - FROMM (E.), WHITTMANN (J.) :
Derivate des p - nitrophenols.
Ber. dtsh - chem. Gest. 1908 - 41, p. 2264.

436 - GATE (M.J.) :

Essais de traitement de la lèpre par un dérivé hydrochaumoogrylé de la D.D.S. Ses avantages au double point de vue de la tolérance et de l'activité lépridique. Bull. Acad. Nat. Méd. - 1952 - 136, p. 8.

437 - JARDIN (Cl.) :

Agents thérapeutiques et remèdes traditionnels contre la lèpre. Thèse Etat Pharmacie - 1961 - Robert, éd.-Marseille - 422 p.p.

438 - LAURET (P.), LAVIRON (P.), JARDIN (Cl.) :

Intérêt de la chimiothérapie retard dans la lutte antihansénienne. Int. Journ. Leprosy - - 1956 - 2, p. 138.

439 - LAVIRON (P.) :

Les médicaments antilépreux. Le traitement de la lèpre dans une campagne de masse. (Conférence faite à Bamako le 1er Décembre 1956, au " Cours de Pédiatrie Sociale "). Maroc Méd. - 1957 - 36 (390), p. 1097.

440 - LAVIRON (P.), LAURET (L.), JARDIN (Cl.) :

Résultats après 3 ans de traitement de la lèpre par les injections espacées de D.D.S. dans le chaulmoograte d'éthyle. VIème Congrès International de la lèpre - Madrid - Octobre 1953.

441 - LAVIRON (P.), LAURET (L.), JARDIN (Cl.) :

Contribution à l'étude de la chimiothérapie-retard dans la lutte antilépreuse en A.O.F. Les suspensions de D.D.S. en injections bi-mensuelles. Mem. VI^e Congr. Intern. Lep. (Madrid) - 1953, p. 230.

442 - LAVIRON (P.), LAURET (L.), KERBAS-TAD (P.), JARDIN (Cl.) :

Le L, L'-diaminodiphénylsulfoxyde (D.D. S.O.) dans le traitement de la lèpre. Bull. Acad. Méd. - 1957 - N° 9/10, p. 195.

443 - LAVIRON (P.), LAURET (L.), SCHNEIDER (J.) :

Traitement de la lèpre par des injections espacées de D.D.S. dans le chaulmoograte d'éthyle. Bull. Soc. Path. Exot. - 1951 - 44, p. 285.

444 - LOWE (J.) :

Treatment of leprosy with diamino-diphenyl sulfone by mouth. Lancet - 1950 - 28 Janv. - 258, p. 145.

445 - LOWE (J.), SMITH (M.) :

The chemotherapy of leprosy in Nigeria. With an appendix on glandular fever and exfoliative dermatitis precipitated by sulfones. Int. Journ. Leprosy - 1949 - 17, p. 181.

446 - Mc EWEN (A.D.), PIZER (N.H.), PATTERSON (J.D.) :

Vet. Rec. 1941 - 53, p. 429. cité par : JARDIN (Cl.) : Thèse Etat Pharmacie (op. cit.), p. 128.

447 - MOLESWORTH (B.D.), NARAYANAS-WAMI (P.S.), SIMPSON (A.) :

The treatment of lepromatous leprosy with 4 - 4' diamino-diphenyl-sulfone in oil. Int. Journ. Leprosy - 1949 - 17, p. 197.

448 - MONTESTRUC (E.) :

Lépreux d'hier et d'aujourd'hui. Journ. Méd. Bordeaux. 1961 - 138 - p. 737.

449 - MONTESTRUC (E.), LE SAGET (M.), BERDONNEAU (R.) :

La thérapeutique sulfonée dans la lèpre par voie intra-musculaire. Bull. Soc. Path. Exot. - 1955 - 48, p. 64.

450 - RIST (N.) :

Action du P. aminophényl sulfamide et de la P. aminodiphénylsulfone sur les cultures des bacilles tuberculeux des mammifères et des oiseaux. C.R. Soc. Biol. Mars 1939 - 130, p. 972.

451 - RIST (N.) :

Le traitement des lésions tuberculeuses par les sulfones. Journ. Suisse de Médecine - 1948 - 78, p. 224.

452 - RIST (N.), BLOCH-GRUMBACH (F.), HAMON (V.) :

Action inhibitrice du P. aminophénylsulfamide et de la P. amino diphenyl-sulfone sur la multiplication in vivo d'un bacille tuberculeux aviaire. C.R. Soc. Biol. - 1939 - 130, p. 976.

453 - RIST (N.), BLOCH-GRUMBACH (F.), HAMON (V.) :

Action inhibitrice des sulfamides et d'une sulfone sur la multiplication in vitro et in vivo du Bacille tuberculeux aviaire. Ann. Inst. Pasteur (1940) - 64, p. 203.

454 - RIST (N.), BOYER (F.), SAVIARD (M.), HAMON (V.) :

Sur le mode d'action d'une sulfone thymolée Argentinque. Rev. Tuberc. Paris. - 1954 - 18, p. 179.

455 - SCHNEIDER (J.) :

Etat actuel de l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques de la lèpre.
Revista Brasileira de Leprologia - 1950 - 18, p. 186.

456 - SCHNEIDER (J.), JARDIN (Cl.), JONCHERE (H.), RAUD (J.), TATE (J.), PRIOLET (G.), CHAVANNE (P.) :

Essais de nouvelles suspensions aqueuses de diaminodiphényl-sulfone pour injections retard dans le traitement de la lèpre. Emploi de la carboxy-méthylcellulose, succédané stable de la gélose.
Méd. Trop. - 1959 - 19, p. 23.

457 - SCHNEIDER (J.), RAYROUX (J.) :

Traitement de la lèpre par les sulfones.
Concentration sanguine et élimination urinaire de la diamino-diphényl-sulfone et d'un de ses dérivés après injections espacées de suspensions huileuses.
Bull. Soc. Path. Exot. - 1950 - 43, p. 452.

458 - TZANCK (A.), DAGUET (G.) :

Brève note sur l'expérimentation de la sulfonothérapie de la lèpre au Pavillon de Malte de l'Hôpital Saint Louis.
Arquivos Mineiros de Leprologia - 1950, 10, p. 2.

459 - WADE (H. W.) :

The trend to D.D.S.
Int. Journ. Leprosy - 1951 - 19, p. 344.

460 - WORLD HEALTH ORGANISATION :

International work in leprosy.
W.H.O. Chronicle - 1960 - 14, p. 3.

2) Les dérivés de la Sulfone mère et les composés apparentés à la D.D.S.

- 461 - AMSTUTZ (E.D.) :
Studies in the sulfone series - VII - The preparation of 2,8-Diaminophenoxathiim - 5 - dioxide and bis - (2-Hydroxy-4-amino-phenyl) sulfone.
Journ. Of. Amer. Chem. Soc. - 1950 - 72 (2), p. 3420.
- 462 - BARBA-RUBIO (M.) :
Tratamiento de la Lepra.
Bol. Epidemiologico (Mexico) - 1956 - 20, p. 59.
- 463 - BERGEL (M.) :
Mecanismo de la actividad antileprotica de las sulfonas.
a) Semana med. (B. Aires) - 1957 - 111 (4), p. 164.
b) Leprologia - 1956 - 1, p. 156.
- 464 - BROWNE (S.G.) :
Oral " Sulfon-Cilag " in treatment of leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1955 - 23, p. 284.
- 465 - BONNIOL (P.) :
Campagne antilépreuse dans l'île de Madagascar.
VIIIth Congr. Intern. Lepr. (Tokyo).
1958 - Abstracts, p. 217.
- 466 - BROWNLEE (G.) :
Sulphetrone - Therapeutics and toxicology.
Lancet - 1948 - 2, p. 131.
- 467 - BUTTLE (G.), DEWING (T.), FOSTER (G.), GRAY (W.), SMITH (S.), STEPHENSON (D.) :
Action of substances allied to 4 : 4' - diaminodiphenylsulfone in Streptococcal and other infections in Mice.
Biochem. Journ. - 1938 - 32, p. 1101.
- 468 - BUU-HOI (N.P.) :
4, 4' diaminodiphenylsulfoxyd, a potential agent for the chemotherapy of leprosy.
Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr. (Madrid) 1953, p. 223.
- 469 - BUU-HOI (N.P.) :
The selection of drugs for chemotherapy research in leprosy :
1) Int. Journ. Leprosy - 1954 - 22, p. 16.
2) Bull. Inst. Past. Paris - 1956, p. 2727.
- 470 - BUU-HOI (N.P.), NGUYEN-BA-KHUYEN, NGUYEN-DAT-XUONG :
Six mois de chimiothérapie antilépreuse au Sud-Vietnam avec le 4, 4' - diaminodiphenyl-sulfoxyde et le 4, 4' diethoxy-thiocarbanilide.
Bull. Acad. Méd. - 1955 - 139, p. 275.
- 471 - BUU-HOI (N.P.), NGUYEN-BA-KHUYEN, NGUYEN-DAT-XUONG :
Chimiothérapie anti-lépreuse au Sud-Vietnam avec les thiosemicarbanilides seuls ou associés au 4, 4' diaminodiphenylsulfoxyde, et avec une thiosemicarbazone.
Bull. Acad. Méd. - 1957, 141, p. 204.
- 471 bis - BUU-HOI (N.P.), RATSIMAMANGA (R.), PACALLI (A.) :
Bull. Soc. Chim. Biol. - 1945 - 27, p. 259.
(cité par : BUU-HOI (N.P.), Maroc Med. 1957 (op. cit.) p. 1090).
- 472 - CANNATA (C.) :
Sulfone e potere fagocitario. Ricerche sperimentali.
Minerva derm. (Torino), 1952 - 27, p. 65.
- 473 - CHATTERJEE (S.N.) :
Mechanism of action of the sulfones.
Int. Journ. Leprosy - 1953 - 21, p. 251.
- 474 - CILAG :
La sulfone - Cilag.
Brevet français : 955144 (déposé en 1949).
- 475 - CLAY (M.), CLAY (A.) :
Chemotherapy of tuberculosis with sulfetrone.
Lancet, 1948 - 255, p. 180.
- 476 - COCHRANE (R.G.) :
Chemotherapy of leprosy.
Practitioner - 1951 - 166, p. 373.
- 477 - DAGUET (G.L.) :
in : JARDIN (Cl.) Thèse 1961 - harma (op. cit.), p. 136.
- 478 - DAVEY (T.F.), KISSAUM (A.M.), MONETA (G.) :
The treatment of Leprosy with diaminodiphenylsulfoxide. A progress report.
Leprosy Rev. - 1957 - 28, p. 51.
- 479 - DHARMENDRA, CHATTERJEE (K.R.) :
Routine use of yeast and iron not necessary during sulfone treatment of Leprosy.
Leprosy in India - 1953 - 25, p. 194.
- 480 - DHARMENDRA, CHATTERJEE (K.R.) :
Hydnosulfone in the treatment of leprosy.
Leprosy in India - 1955 - 27, p. 230.
- 481 - DHARMENDRA, CHATTERJEE (K.R.), BOSE (R.) :
Leprosy in India - 1954 - 26, p. 65.
cité par JARDIN (Cl.) - Thèse 1961 (op. cit.) p. 172.

- 482 - DONOVICK (R.), BAYAN (A.), HAM-BRE (D.) :
The reversal of the activity of antituberculous compounds in vitro.
Amer. Rev. Tuberc. - 1952 - 66, p. 219.
- 483 - DOUB (L.) :
Bis (L-aminophenyl) sulfone and related compounds in tuberculosis and leprosy.
Med. Chem. - 1961 - V - chap. II : John Wiley, ed. - New-York.
- 484 - ELI LILLY et C° (KHARASCH, REINMUTH) :
U. S. P. Brevet (Américain) N° 2268754 (déposé en 1942).
- 485 - FAGET (G.H.), POGGE (R.C.), JOHANSEN (F.A.), DINAN (J.F.), PREJEAN (B.M.), ECLES (C.G.) :
The promin treatment of leprosy ; a progress report.
Publ. Hlth. Rep. - 1943 - 58, p. 1729.
- 486 - FERNANDEZ, BERGEL :
cité par : JARDIN (Cl.) : Thèse 1961 (op. cit.), p. 152.
- 487 - FITE (G.L.), GEMAR (F.), ERICKSON (P.T.), JOHANSEN (F.A.) :
Local treatment of leprosy ulcers with crude preparations of streptomycin.
Int. Journ. Leprosy - 1947 - 15, p. 154.
- 488 - FLOCH (H.) :
Traitement de la lèpre par l'aminohydroxyethylaminodiphenylsulfone (1087 M.M.).
Bull. Soc. Path. exot. - 1951 - 44, p. 722.
- 489 - FLOCH (H.) :
Arch. I. P. Guyane - 1952 - 263.
cité par : JARDIN (Cl.) : Thèse 1961 (op. cit.) p. 140.
- 490 - FLOCH (H.) :
Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la phenylpropyldiamino-diphenyl-sulfone, sulfone disubstituée administrée per os dans l'organisme.
Bull. Soc. Path. Exot. Paris. 1952 - 45, p. 712.
- 491 - FLOCH (H.), DESTOMBES (F.) :
Manifestations cutanées et nerveuses de type réactionnel constatées au cours du traitement sulfoné de la lèpre.
Arch. I. P. Guyane Française et terr. Inini, 1949, N°192.
- 492 - FLOCH (H.), GELARD (A.M.) :
Arch. I. P. Guyane 1951 - N° 233.
- 493 - FLOCH (H.), LECUILLER (A.), SU-REAU (P.) :
Sur le traitement sulfoné de la lèpre, devenir de la diaminodiphenylsulfoneacetyl sulfonamide administrée per os dans l'organisme.
Bull. Soc. Path. Exot. 1952 - 45, p. 712.
cité par : JARDIN (Cl.) : Thèse 1961 (op. cit.), p. 140.
- 494 - FLOCH (H.), RIST (N.) :
Action thérapeutique antilépreuse de la sulfone-mère et des sulfones complexes.
Rev. Bras. Leprol. 1950, 18, p. 111.
- 495 - FOURNEAU (E.), TREFOUEL (J.) :
Brevet (Français) N° 866619 (déposé en 1941).
- 496 - FRANCIS (J.), SPINKS (A.) :
Antibacterial action and metabolism of five sulphones.
Brit. Journ. Pharmacol. - 1950 - 5, p. 565.
- 497 - GATE (M.J.) :
Essais de traitement de la lèpre par un dérivé hydrochaulmoogrylé de la D.D.S. Ses avantages au double point de vue de la tolérance et de l'activité lépridique.
Bull. Acad. Nat. Méd. - 1952 - 136, p. 8.
- 498 - GATE (M.J.), ROUSSET (J.) :
Orientation actuelle de la chimiothérapie antilépreuse.
Maroc Méd. - 1957 - 36 (390), p. 1033.
- 499 - GRAY (W.H.), HENRY (R.J.) :
Br. P. 1936 - 49, p. 1265.
cité par : JARDIN (Cl.) : Thèse 1961 (op. cit.) p. 134.
- 500 - HADLER (W.A.) :
Bol. Serv. Nac. Lepra. - 1957 - 16, p. 3.
- 501 - HADLER (W.A.), ZITI (L.M.) :
Algumas observações sobre o mode de ação do 4 - 4'-diaminodifenilsulfona na lepra murina.
1) Rev. Bras. Leprol. - 1956 - 24, p. 56.
2) Int. Journ. Leprosy - 1957 - 25, p. 435.
3) Bull. Inst. Past. - 1957, p. 3538.
- 502 - HARKNESS (A.H.), BROWNLEE (G.) :
Leprosy treated with sulphetrone in 1943.
Proc. Roy. Soc. Méd. - 1948 - 41, p. 309.

- 503 - HERRERA (G.), SALIENT (A.) :
Concentraci3n sanguineo y eliminaci3n urinaria de la propiosulfona.
Mem. VI^o Cong. Int. de la Lèpre (Madrid) - 1953 , p. 242.
- 504 - JOHANSEN (F.A.), ERICKSON (P.T.), WOLCOTT (R.R.) :
Promacetin in treatment of leprosy ; progress report.
Publ. Health Rep. - 1950 - 65 , p. 195.
- 505 - LAVIRON (P.), LAURET (L.), SCHNEIDER (J.) :
Résultat d'un an d'essais de traitement de la lèpre à l' Institut Marchoux de Bamako par un sulfone : le P-di(aminophenyl) di(y phenyl N-propylamino) phenyl tetra sulfonate de sodium (3668 R.P.) ou Cimedone.
Bull. Soc. Française Derm. et Syph. - 1949 56 , p. 181.
- 506 - LECHAT (M.F.) :
Le traitement de la réaction lépreuse (Revue de la littérature et données actuelles).
Maroc Médical - Nov. 1957 - 36 (390), p. 1039.
- 507 - MADIGAN (D.G.), SWIFT (P.N.), BROWNEE (G.), WRIGHT (G.P.) :
Treatment of tuberculosis with Streptomycin and sulfetrone ; with addendum on histology of typical lesions after streptomycin.
Lancet - 1947 - 2 , p. 897.
- 508 - MALFATTI (M.G.), JONQUIERES (E.D. L.) :
Investigaciones a travez de la optica electronica de la acci3n del tratamiento medico sobre la morfologia del mycobacterium leprae.
Semana. Med. (B. Aires). - 1952 - 59 , p. 408.
- 509 - MILLAR (J.W.) :
Mechanism of action of the sulfones.
Int. Journ. Leprosy - 1953 - 21 , p. 249.
- 510 - MITSUDA (K.) :
On the etiology of Erythema Nodosum Leprosum and the metabolism of leprosy bacilli.
a) La Lepro - 1953 - 22 ; p. 111 .
b) Int. Journ. Leprosy - 1954 - 22 , p. 356.
- 511 - MIURA (K.) :
Journ. Pharm. Soc. Japan.
1942 - 62 , p. 230.
- 512 - MONTEL (L.R.) :
Les " inconnues " du problème de la lèpre.
Bull. Soc. Path. Exot. - 1958 - 51 , p. 698.
- 513 - MORALES (A.M.) :
Synthesis of Diasone.
Anales Fac. Farm. y bioquim.
Univ. Nacional San Marcos (Lima, Pérou)
1950 - 1 , p. 607.
- 514 - MUIR (E.) :
Preliminary report on diasone in treatment of leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1944 - 12 , p. 1.
- 515 - MUIR (E.) :
Bacteriological changes under D.D.S. treatment of leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1951 - 19 , p. 453.
- 516 - NAYLOR (R.F.) :
Study of the action of sulphones on the metabolism of mycobacteria.
Trans. VII th. Congr. Intern. Lepr. (Tokyo) - 1958 - p. 82.
- 517 - NITTI (F.), BOVET (D.), HAMON (V.) :
Le sort des aminophénylesulfones dans l'organisme et leur activité antimicrobienne.
C.R. Soc. Biol. - 1938 - 128 , p. 26.
- 518 - PARKE, DAVIS et C^o :
Promacetin. Monographie P. et D. et C^o, Détroit. 32
32, Michigan ; U.S.A.
- 519 - PLANET (N.), OLIVEIRA (B.S.), CARVALHO (C.M.), MAURI (A.C.) :
Verificac3o da aç3o bactericida do " Promin " " Sulfetrone " e Sulfamida sobre " Mycobacterium lepraemurium ".
Rev. Bras. Leprol. - 1952 - 20 , p. 214.
- 520 - RAIZISS (G.), CLEMENCE (L.), FREIFELDER (M.) :
Journ. of the Amer. Chem. Soc. - 1944 - 33 , p. 43.
- 521 - RAIZISS (G.), CLEMENCE (L.), SEVERAC (M.), MOETSCH (J.) :
Chemistry and chemotherapy of 4, 4' Diaminodiphenyl sulfone, 4 amino 4' hydroxydiphenylsulfone, 4-Amino-4'-hydroxydiphenylsulfone and related compounds.
Journ. of the Amer. Chem. Soc. - 1939 - 61 , p. 2763.
- 522 - RAMANUJAM (K.) :
Treatment of leprosy with sulfon-cilag.
Leprosy Rev. - 1953 - 24 , p. 156.

- 523 - RATH de SOUZA (P.), SOUZA-LIMA (M. de). :
Sobre o mecanismo de ação terapeutica dos derivados sulfonicos na lepra lepromatosa.
Rev. Bras. Leprol. - 1950 - 18, p. 59.
- 524 - RIST (N.), BOYER (F.), Saviard (M.), HAMON (V.) :
Sur le mode d'action d'une sulfone thymolée argentine.
Rev. Tuberc. Paris - 1954 - 18, p. 179.
- 525 - ROSS (Sister H.), GEMAR (F.) :
Blood and urine concentrations of free and hydrolysed sulfones in leprosy patients under treatment.
Int. Journ. Leprosy - 1951 - 19, p. 153.
- 526 - SAH (P. T. T.) :
Researches on chemotherapeutic agents for lung diseases - VIII. The Most Practical Method for the Preparation of " Rodilone " and " Diasone ".
J. Chinese. Chem. Soc. - 1947 - 15 (2), p. 147.
- 527 - SAVIOTTI (G.) :
Nuove sostanze antitubercolari dotate di azione combinata batteriostatica ed inibente la respirazione del bacillo tubercolare.
Farmaco - 1947 - 2, p. 225.
- 528 - SMITH (M.) :
1949 - cité par : BUSHBY (S.R.M.) in : COCHRANE (R.G.) Leprosy in Theory and Practice.
1964 - (op. cit.) p. 352.
- 529 - SMITH (M.I.), JACKSON (E.L.), BAUER (H.) :
Evaluation of the sulfones and Streptomycin in experimental tuberculosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1949 - 52, p. 704.
- 530 - SMITH (M.I.), JACKSON (E.L.), JUNGLE (J.M.), BHATTACHARYA (B.K.) :
a) Amer. Rev. Tuberc. - 1949 - 60, p. 62.
b) Int. Journ. Leprosy - 1949 - 17, p. 425.
c) JARDIN (Cl.), Thèse 1961 (op. cit.), p. 139.
- 531 - SOUZA-ARAUJO (H.C. de) :
As sulfonas não têm ação bacteriostática in vitro, sobre os bacilos ácido - álcool resistentes isolados de leprosos, nem sobre o bacillo de stefansky, in vivo.
Mem. Inst. Oswaldo Cruz - 1949 - 47, p. 671.
- 532 - SOUZA (P.R. de), SOUZA-LIMA (M. de) :
The mechanism of action of the sulphone derivatives in lepromatous leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1952 - 20, p. 365.
- 533 - STEENKEN (W.), HEISE (F.H.) :
Action of promin and diaminodiphenylsulfone upon tubercle bacilli ; antipromin action of p-aminobenzoic acid.
Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. - 1943 - 52, p. 180.
- 534 - THERAPLIX (Laboratoires) :
Quelques généralités sur les sulfones.
Thérapiex, Paris - 1950.
- 535 - TITUS (E.), BERNSTEIN (J.) :
The pharmacology of the sulfones.
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1949 - 52, p. 719.
- 536 - TOKYO (Congrès International de la lèpre).
Résolutions sur l'efficacité de la D.D.S.O.
Int. Journ. of Leprosy - 1958 - 26, p. 3958.
- 537 - TZANCK (A.), BASSET (A.), SALOMON (L.) :
Action prolongée d'un nouvel antibiotique atoxique dans le traitement de la lèpre.
Pr. Méd. - 1953 - 61, p. 249.
- 538 - WHARTON (L.H.) :
Preliminary report on new sulfone drug " Sulfetron ".
Int. Journ. Leprosy - 1947 - 15, p. 231.
- 539 - WHEATE (H.) :
Note on morphological changes in mycobacterium leprae under sulfetron therapy.
Leprosy Rev. - 1951 - 22, p. 79.
- 540 - WINTER (P.D.) :
Sulphone treatment of leprosy.
South Africa Leprosy Conference, Pretoria, 19-20 Oct. 1948.
Int. Journ. Leprosy - 1949 - 17, p. 122.
- 541 - WOLCOTT (R.R.) :
Erythema nodosum in leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1947 - 15, p. 380.
- 542 - WOOLLEY (D.W.) :
A study of antimetabolites.
1952 - John Wiley - Chapman, ed. - London, 269 p.p.

C - Autres anti-lépreux.

- 1) Les dérivés de la thiourée.
- 543 - ALLER-ATUCHA (J.F.) :
Le sulfathiazol dans les manifestations lépreuses.
Rev. Assoc. Med. Argent. - 1945 - 59 - (557), p. 497
- 544 - ALONSO (A.M.) :
Nossas observações sobre a difeniltiouréa no tratamento da Lepra.
Bol. Serv. Nac. Lepra, Rio de J. - 1958-17, p. 5.
- 545 - (Anonyme) :
Neue Hoffnung für Lepra - patienten.
a) Zeitschr. f. Haut u. Geschlechts. Krankh.
1959 - 26, p. 124.
b) cité par : JARDIN (Cl.), Thèse 1961 (op. cit.) p. 209.
- 546 - AVELINO (M.A.) :
Traitement de la lèpre par la 2 - sulfanilamido - 3 - méthoxyprazine (SM Pz).
Rev. Brasil. Med. - 1965 - 22 (5), p. 313.
- 547 - BACCAREDDA - BOY (A.), BERTAMINO (R.), FARRIS (G.) :
La Kelfizina nella terapia della lepra.
Minerva Dermatol. - 1964 - 39, p. 13.
- 547 bis - BAMBAS (L.L.) :
Chemotherapeutically active sulfones - Brevet (Américain) N° 2389126 (1945).
- 548 - BARCLAY (C.A.), WILKINSON (F.F.) :
La Sulfadimethoxine dans le traitement de la lèpre. Résultats obtenus après trois ans d'observation. Rapport présenté au Congrès International de Léprologie de Rio de Janeiro (Sept. 1963).
Cité par : LANGUILLON (J.); Med. Trop. 1966 - 26, p. 155 (op. cit.).
- 549 - BASSET (A.), CAMIN (R.), BASSET (Mme), SOW (A.M.) :
Traitement des formes de début de la lèpre par le 7522 R.P. (Sultirène), premiers résultats.
Médecine d'Afrique Noire - 1960 - 5, p. 4.
- 550 - BERGEL (M.) :
Activité vitaminique E de SU 1906.
Semana méd. (B. Aires) - 1958 - 112, p. 14.
- 551 - BERTACCINI :
Cité par : DAVEY (T.F.), HOGERZEIL (L.M.) :
Diethylthiolisophtalate in the treatment of leprosy. (E.T.I.P. or E.T.I.S.U.L.). A progress report.
Leprosy Rev. - 1959 - 30, p. 61.
- 552 - BUU-HOI (N.P.), XUONG (N.D.) :
Sur les composés tuberculostatiques du groupe de la thiourée et leur mécanisme d'action.
C.R. Acad. Sci. - 1953 - 237, p. 498.
- 553 - BUU-HOI (N.P.), XUONG (N.G.), NAM (N.H.) :
Une nouvelle famille de composés tuberculostatiques : les I-Acyl-4-arylthiosemicarbazides.
C.R. Acad. Sci. - 1954 - 238, p. 295.
- 554 - CARAYON (A.), LANGUILLON (J.), DANAY (P.) :
Sulfamides et névrite lépreuse.
Bull. Soc. Méd. Afrique Noire de langue française.
1965 - 10, N° 4.
- 555 - CHORINE (M.V.) :
Traitement de la lèpre par le para-amino-phényl-sulfamide.
Bull. Acad. de Médecine - 1942 - 126, p. 152-154, p. 454-455, p. 512-514.
- 556 - CONTRERAS (F.), GUILLEN (J.), TERENCE (J.), TARABINI (G.) :
Tratamiento de la lepra con Difenil thiourea (D.T.U.) :
1) Fontilles - 1960 - 5 (1), p. 31.
2) LANGUILLON (J.), Méd. Trop. - 1966-26 (op. cit.), p. 143 et 154.
- 557 - CONTRERAS DUENAS, GUILLEN - PRATS (J.), TERENCE DE LAS AGUAS (sic.) :
Primeros resultados del tratamiento de la lepra con Madribon.
Fontilles - 1960 - 5 (2), p. 173.
- 558 - CULASSO (R.), MERCEAU (A.R.), CARBONI (E.A.), DEPAOLI (E.), PIETRO (P.M.) :
Traitement de la lèpre avec la Sulfadime-thoxine, sulfamide d'action retard - rapport présenté au Congrès International de Léprologie de Rio de Janeiro - Sept. 1963
cité par : LANGUILLON (J.) :
Méd. Trop. - 1966 - 26 (op. cit.) p. 155.
- 559 - DAVEY (T.F.) :
The treatment of leprosy with diphenyl - thiourea compound S.U. - 1906 (D.P.T.).
Leprosy Rev. - 1958 - 29, p. 1.

560 - DAVEY (T.F.) :

Progress with new anti-leprosy drugs.
VIII Congr. Intern. Tokyo - 1958, abstr.,
p. 164.

561 - DAVEY (T.F.) :

Diethyldithiol - isophtalate (ETIP or " Eti-
sul ") in the treatment of leprosy; a second
progress report.
Leprosy Rev. - 1959 - 30 , p. 141.

562 - DAVEY (T.F.) :

Some recent chemotherapeutic work in Le-
prosy with a discussion of some of the
problems involved in clinical trials.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. - 1960 -
54 , p. 199.

563 - DAVEY (T.F.), CURRIE (G.) :

Clinical trial of diphenylthiourea compound
SU 1906 (Ciba 15095 E) in the treatment of
leprosy. Progress during the first year.
Leprosy Rev. - 1956 - 27 , p. 94.

564 - DAVEY (T.F.), GARRET (A.S.) NICHOL-
SON (B.), CORCOS (M.), FERN (E.),
MATHESON (R.), Mc DONALD (A.) :

The treatment of leprosy with diphenyl-
thiourea compound SU 1906 (D.P.T.) ;
a report on expanded trials in Nigeria.
1 - A second report on the progress of the
pilot trial with a review of the findings in
expanded trials.
Leprosy Rev. - 1958 - 29 , p. 25.

565 - DAVEY (T.F.), HOGGERZEIL (L.M.) :

Diethyldithiolisophtalate (ETIP or " Eti-
sul ") in the treatment of leprosy ; a pro-
gress report.
Leprosy Rev. - 1959 - 30 , p. 61.

566 - DAVIES (G.E.), DRIVER (G.W.) :

The antituberculous activity of ethylthiol
esters with particular reference to diethyl-
dithiolisophtalate.
Brit. Journ. Pharmacol. 1957 - 12 , p. 434.

567 - DAVIES (G.E.), DRIVER (G.W.) :

Inhibitory Action of Ethyl Mercaptan on
Intracellular Tubercle Bacilli.
Nature (London) 1958 - 182 , p. 664.

568 - DAVIES (G.E.), DRIVER (G.W.), HOG-
GARTH (E.), MARTIN (A.R.), PAIGE
(M.F.C.), ROSE (F.L.), WILSON (B.R.) :

Studies in the chemotherapy of tuberculosis
Ethyl mercaptan and related compounds.
Brit. Journ. Pharmacol. - 1956 - 11 ,
p. 351.

569 - DELMAS (J.J.) :

Contribution à l'étude d'un nouveau sulfa-
mide retard : le 11.070 R.P.
Thèse Etat Médecine Clermont-Fd. 1967.

570 - DEL PIANTO (E.) :

Chemotherapy of tuberculosis with 2-mer-
captobenzothiazole and its derivatives in
combination with salts of S - esters of thio-
sulfuric acid.
Ricerca. Sc. - 1950 - 20 , p. 83.

571 - DEL PIANTO (E.) :

cité par : JARDIN (Cl.) :
Thèse 1961 (op. cit.) , p. 208.

572 - DEL PIANTO (E.) :

Ricerca. Sc. - 1956 - 26 , p. 813.
cité par JARDIN (Cl.) - Thèse 1961 (op.
cit.) , p. 208.

573 - DEL PIANTO (E.) :

Antituberculous activity of sodium ethylthio-
sulfate.
Ricerca Sc. - 1953 - 23 , p. 1785.

574 - DEL PIANTO (E.) :

Thioethyl compounds in the therapy of Le-
prosy.
Trans. VIII Cong. Int. Lepr. (Tokyo) ,
1958, p. 279.
Leprosy Rev. - 1959 - 30 , p. 23.

575 - DOMAGK (G.) :

Die experimentellen grundlagen einer Che-
motherapie der Tuberkulose.
Beitr. klin. der Tuberk. - 1948 - 101 ,
p. 365.

576 - DOMAGK (G.) :

Investigations on the antituberculous acti-
vity of the thiosemicarbazone in vitro and
in vivo.
Amer. Rev. Tuberc. - 1950 - 61 , p. 8.

577 - EISMAN (P.C.), KONOPKA (E.A.),
MAYER (R.L.) :

Antituberculous activity of substituted
thioureas - II Activity in mice.
Amer. Rev. Tuberc. - 1954 - 70 , p. 121.

578 - FAGET (G.H.) JOHANSEN (F.A.), Sis-
ter ROSS (H.) :

Les sulfamides dans le traitement de la
lèpre.
Public. Health Rep. - 1942 - 57 , p. 1892

579 - FLANDIN (Ch.) :

Dangers de la sulfamidothérapie dans la
lèpre.
Bulletins et Mémoires Soc. Med. Hop. -
1945 (19/20) , p. 251.

580 - GARROD (J.M.B.) :

Two year's experience with Diphenylthiourea (DPT or Ciba 1906) in the treatment of leprosy.
Leprosy Rev. - 1959 - 30 , p. 210.

581 - GATE (M.J.), ROUSSET (J.), COUDERT (J.) :

Essai de traitement de la lèpre par le diphenylthiourée (15095 Ciba).
Lyon Méd. - 1958 - 36 , p. 274.

582 - GOMEZ ORBANEJA (J.), SUCH (M.), GARCIA PEREZ (A.) :

Resultados del tratamiento de la Lepra con tiosemicarbazona.
Rev. bras. Leprol. - 1952 - 20 , p. 41.

583 - HOGGARTH (E.), MARTIN (A.R.), STORREY (N.E.), YOUNG (E.H.P.) :

Studies in the chemotherapy of Tuberculosis - Part V - Thiosemicarbazones and related compounds.
Brit. Journ. Pharmacol. - 1949 - 4 , p. 428.

584 - HOHENNER (K.) :

Ein Behandlungsversuch der lepra mit dem Thiosemicarbazon T.B.I. 698.
Med. Klin. - 1949 - 44 , p. 1378.

585 - IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRY Ltd. :

The new antileprosy drug ETISUL (Percutaneous) - I C I. Wilm-slow - Cheshire.
cité par JARDIN (Cl.), - Thèse 1961 (op. cit.), p. 209.

586 - JAMISON (D.G.), PALMER (E.) :

The distribution of 35 S - labelled etisul in the skin as indicated by autoradiography.
Leprosy Rev. - 1961 - 33 , p. 135.

587 - JOPLING (W.H.) :

The treatment of Leprosy.
Postgrad. Med. Journal - 1960 - 36 , p. 634.

588 - JOPLING (W.H.) KIRWAN (E.W.) :

Toxic amblyopia caused by TB3 : case record.
Trans. Roy. Soc. Trop. and Hyg. - 1952 - 46 , p. 656.

589 - JOUIN, BUU-HOI :

cité par LANGUILLON (J.)
Thérapeutiques spécifiques de la lèpre.
1966 (op. cit.) p. 143.

590 - KLEIN (J.M.) :

Le traitement de la lèpre par les sulfamides.
Thèse Etat Médecine - Paris 2 Mai 1967.

591 - KONOPKA (E.A.), EISMAN (P.C.), MAYER (R.L.), PARKER (F.), ROBBINS (S.L.) :

Antituberculous activity of substituted thioureas.
III - Activity in Guinea-pigs.
Amer. Rev. Tuberc. - 1954 - 70 , p. 130.

592 - LANGUILLON (J.) :

Traitement de la maladie de Hansen par la Sulfadiméthoxine.
Bull. Soc. Med. d'Afrique Noire de Langue Française - 1962 - 7 , p. 406.

593 - LANGUILLON (J.) :

Traitement de la maladie de Hansen par la Sulforthomidine (Fanasil).
C.R. Trimestriel de l'Institut Marchoux.
Janv. - Mars 1965, 6 (1).

594 - LANGUILLON (J.) :

Les thérapeutiques spécifiques actuelles de la lèpre.
Méd. Trop. - 1966 - 26 , p. 131.

595 - LANGUILLON (J.) :

Traitement de la maladie de Hansen par la Sulforthomidine.
Med. Trop. - 1966 - 26 , p. 331.

596 - LANGUILLON (J.) :

In : KLEIN (J.M.) - Thèse 1967 - (op. cit.), p. 10.

597 - LANGUILLON (J.) :

In : KLEIN (J.M.) - Thèse 1967 - (op. cit.), p. 61.

598 - LANGUILLON (J.), BEYTOUT (D.), CLARY (J.) :

Traitement de la maladie de Hansen par la Diphenylthiourée (4-butoxy-4'-diméthylaminothiocarbanilide).
Bull. Soc. Pathol. Exot. - 1959 - 52 (2), p. 160.

599 - LANGUILLON (J.), CLARY (J.) :

Note préliminaire sur le traitement de la lèpre par une sulfanilamide (RO - 4-4393).
Bull. Soc. Path. Exot. - 1964 - 57 (3), p. 431.

599 bis - LAVIRON (P.), LAURET (L.), JARDIN (Cl.) :

Traitement de la lèpre par des injections hebdomadaires de suspension de Tb 1.
VIème Congrès Intern. de Madrid (1953)
Bull. Soc. Path. Exot. - 1953 - 46 , p. 836.

- 599 ter - LAVIRON (P.), LAURET (L.), KER-BASTARD (P.), JARDIN (Cl.), PFISTER (R.) :
Les injections hebdomadaires de thioacétazone en suspension chaulmoogrique dans le traitement de la lèpre.
Med. Trop. 1957 - 17, p. 809.
- 600 - LAVIRON (P.), LAURET (L.), SCHNEIDER (J.) :
Etude de l'activité antiléprouse des thiosemicarbozones.
Bull. Soc. Path. Exot. - 1953 - 46, p. 880.
- 601 - LAVIRON (P.), SCHNEIDER (J.) :
Résultats d'essais de traitement de la lèpre par deux dérivés du sulfathiazol. Communication présentée au V^e Congrès Intern. de la lèpre.
Int. Journ. Leprosy - 1948 - 16, p. 275.
- 602 - LECHAT (M. F.) :
L'utilisation pratique de l'Etisul (diethyldithiolisophtalate) pour le traitement de la lèpre chez l'Africain.
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. - 1959 - 39, p. 865.
- 603 - LEVADITI (C.), GIRARD (A.), VAISMAN (A.), RAY (A.) :
Etude expérimentale de l'activité antituberculeuse de la pyridine aldehyde thiosemicarbazone. (Etude expérimentale transmise par RAYMOND (G.)).
C.R. Acad. Sci. - 1950 - 231, p. 1174.
- 604 - LITALIEN (F.), HARTEY (P.), TRINH-THI-KIM-MONG-DON, NGUYEN-THI-LAU :
Essai de traitement de la lèpre lépromateuse par la sulfaméthopyrazine.
Bull. Soc. Path. Exot. - 1961 - 54, p. 219.
- 605 - LOWE (J.) :
Para-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone in the treatment of leprosy.
Lancet 1952 - 1, p. 436.
- 606 - LOWE (J.) :
Chemotherapy of leprosy ; late results of treatment with sulfone, and with thiosemicarbazone.
Lancet, 20 Nov. 1954 - p. 1065.
- 607 - LURIDIANA (N.) :
Effetto dell'acido tioctico sullo sviluppo culturale del mycobacterium tuberculosis in terreno Dubos.
G. Ital. Tuberc. - 1957 - 11(6), p. 383.
- 608 - MANTEGAZZA (P.), TOMMASINI (R.) :
Sù di una estesa attività antibatterica " in vitro " par germi diversi del bacillo di Koch, di alcuni tiosemicarbazoni della benzaldeide.
Farmaco - 1951 - 6, p. 264.
- 609 - MARQUES (A. L. V.), OPRMOLA (D. V. A.) :
Premiers résultats dans le traitement de la lèpre avec la sulfadiméthoxine, sulfaphénazol et diphenyl thiourée. Rapport présenté au Congrès Intern. de Léprologie de Rio de Janeiro - Sept. 1963.
cité par : LANGUILLON (J.), Méd. Trop. 1966 - 26 (4), p. 341.
- 610 - MARTIN (A. R.), STEWART (G. P.) :
Chemotherapy of experimental tuberculosis in Mice.
Brit. Journ. Exp. Pathol. - 1950 - 31, p. 189.
- 611 - MAYER (R. L.) :
Recherches sur la chimiothérapie des mycoses et de la tuberculose.
Rev. Méd. France - 1941 - 9, p. 393.
- 612 - MAYER (R. L.), EISMAN (P. C.), KONOPKA (E. A.) :
Antituberculous activity of substituted thioureas. (20241).
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) - 1953 - 82, p. 769.
- 613 - MERKLEN (F. P.), RIOU (M. V.), WESSELY (F.) :
Poussées réactionnelles de la maladie de Hansen avec le 4-butoxy-4' diméthylaminothiocarbanilide (1906 - SU).
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1960 - 67, p. 914.
- 613 bis - MIGUEZ-ALONSO (A.) :
The value of Tb 1 in leprosy therapy. VII^e Congrès Intern. Leprol. Tokyo 1958 (Abstr.), p. 145.
- 614 - MONTESTRUC (E.), BENOIST (J.) :
Action bactériologique du P - N, N-diméthylaminophényl-1-p-n-, butoxyphényl-3-Thio-2 urée sur les lèpres du type lépromateux et dimorphe sulfonorésistantes.
a) Bull. Soc. Pathol. Exot. - 1960 - 53(1), p. 13.
b) LANGUILLON (J.), Méd. Trop. - 1966 - 26 (op. cit.) p. 143.

615 - MORRIS (C.W.J.) :

Treatment of leprosy with thiosemicarbazone.

Leprosy Rev. - 1954 - 25 , p. 73.

616 - MUKERJEE (N.), GHOSH (S.) :

Preliminary report on D.P.T. in the treatment of leprosy.

Bull. Calcutta Sc. Trop. Med. - 1958-6 , p. 166.

617 - PAULUCCI (D.A.) :

Expérience effectuée avec le soluthiazomide chez les lépreux du sanatorium

Colonial de Buenos-Aires.

El Dia Medico - 1947 - 19 , p. 2440.

618 - PIGNIDE (L.) :

a) Un renouveau de la sulfamidothérapie: la Kelfizine.

Les Entretiens de Bichat - 1967

(sous presse).

b) Communication personnelle - 1967.

619 - RHODES-JONES (R.) :

Preliminary report on the rapid fading of M. Leprae in sections from patients treated with diethyl dithiolisophtalate.

Leprosy Rev. - 1960 - 31 , p. 200.

620 - ROSS (C.M.), TELFER (J.F.), HILTON (D.D.) :

An Account of the use of Etisul in the Treatment of Leprosy in the Northern region of Nigeria.

Leprosy Rev. - 1960 - 31 , p. 260.

621 - ROSS (J.), SMITH (M.), HARDEN-SMITH (W.) :

An interim report on S.U. 1906 (Diphenyl Thiourea) in leprosy.

a) East African Med. Journ. - 1957 - 4 , p. 395.

b) Bull. Inst. Past. - 1958 - 56 , p. 1971.

622 - ROSS (J.), SMITH (M.), HARDEN-SMITH (W.) :

Informe sobre el SU 1906 (Difeniltiourea), en la lepra.

Fontilles - 1958 - 4 , p. 379.

623 - SAGHER (F.) :

Leprosy - (Review of literature from late 1948 to early 1950).

Dermatologica - 1951 - 103 , p. 286.

624 - SAGHER (F.), BRAND (N.) :

Comparison of diamino diphenylsulfone and thiosemicarbazone in treatment of lepromatous leprosy ; clinical and bacteriological evolution in 60 hospitalised patients.

Int. Journ. Leprosy - 1953 - 21 , p. 161.

625 - SCHMIDT (W.) :

Untersuchungen über die tinurikung moderner tuberkulose - Therapeutica auf Mycobacterium tuberculosis unter besonderer Berücksichtigung der natürlichen (unspezifischen) Phagocytose.

a) Beitr. klin. Tuberk. - 1953 - 108 , p. 227

b) Chem. Abst. - 1954 - 10,917 c.

625 bis - SCHMIDT (K.) :

Etudes sur la résorption, la distribution, la destinée et l'excrétion du Ciba-1906.

VII^e Congrès Intern. de Tokyo - 1958 (Abstr. p. 198).

625 ter - SCHMIDT (K.), TRIPOD (J.) :

Experimental investigation of the absorption and excretion of Ciba 1906.

Leprosy Rev. - 1959 - 30 , p. 85.

626 - SCHNEIDER (J.) :

Sulfones et sulfamides dans la lèpre.

Bull. Med. AOF (Dakar) (1949).

Numéro spécial : Journées Médicales de Bobo-Dioulasso, p. 123.

627 - SCHNEIDER (J.) :

Observation inédite d'un cas de tuberculose miliaire traitée avec succès par la sulfaméthopyrazine - 1957.

cité par : SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.), CLARY (J.) : traitement de la lèpre par un nouveau sulfamide ; la sulfaméthopyrazine. Premiers résultats (op. cit.) p. 6.

628 - SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.) :

Le traitement de la lèpre par un sulfamide retard : l'acétyl-sulfaméthoxyppyrazine.

Bull. Soc. Path. Exot. - Sept.-Oct. - 1965 - 58 , p. 771.

629 - SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.), CLARY (J.) :

Traitement de la lèpre par un nouveau sulfamide : la sulfaméthopyrazine. Premiers résultats.

Bull. Soc. Path. Exot. - 1959 - 52, (1), p. 47.

630 - SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.), CLARY (J.), PICART (P.), BOISSANT (P.) :

Traitement de la lèpre par un sulfamide retard : la sulfamidopyrazine.

Méd. Trop. - 1960 - 20 (5), p. 543.

- — — — —

- 652 - BOYD (D.H.A.), STEWART (S.M.), SOMNER (A.R.), CROFTON (J.W.), REES (R.J.W.) :
Macrocy cyclon in the treatment of Pulmonary Tuberculosis.
Tubercle - London. - 1959, 40 (5), p.369.
- 653 - CORNFORTH (J.W.), HART (P. d'A), REES (R.J.W.), STOCK (J.A.) :
Antituberculous effect of certain Surface - active polyoxyethylene ethers in Mice.
Nature, London - 1951, 168, p. 150.
- 654 - CORNFORTH (J.W.), HART (P. d'A), NICHOLLS (G.A.), REES (R.J.W.), STOCK (J.A.) :
Antituberculous effects of certain Surface-active polyoxy-ethylene ethers.
Brit. Journ. Pharmacol. - 1955, 10, (1), p. 73.
- 655 - HART (P. d'A), REES (R.J.W.) :
Effect of Macrocy cyclon in acute and chronic pulmonary tuberculosis infection in Mice as shown by viable and total bacterial counts
Brit. Journ. Exp. path. - 1960, 41, p. 414.
- 656 - LOVELOCK (J.E.), REES (R.J.W.) :
Possible site and mode of action of certain lipotropic macromolecules in tuberculosis.
Nature, London. - 1955, 175, p. 161.
- 657 - Mc FADZEAN (J.A.) :
cité par : BUSHBY (S.R.) :
Chemotherapy - in COCHRANE (R.G.) : Leprosy in Theory and Practice (op.cit.) p.362
- 658 - REES (R.J.W.) :
The chemotherapeutic activity of Triton W.R 1939 and Macrocy cyclon in Murine Leprosy.
Amer. Rev. Tuberc. - 1957, 76, p. 915.

[illegible]

D - Les Thérapeutiques annexes.

659 - BUU-HOI (N.P.) :

Les Médications chimiques antiléprouses récentes autres que les sulfones.
Maroc Méd. - 1957, 36 (390 : N° spécial consacré à la lèpre) p. 1084.

660 - COCHRANE (R.G.) :

- a) Leprosy notes.
Monographie - Lubonda - Congo Belge - 1954.
- b) cité par : LECHAT (M.F.)
Le traitement de la réaction antiléprouse.
Foreami éd. (op. cit.), p. 37.

661 - CRUZ (M.C.) :

Trial of high fat diet and fixation abscess in Lepra reaction.
Journ. Philippini Islands Med.Ass. - 1935, 15 (4), p. 214.

662 - DAGUET (G.) :

- Antihistaminiques et intolérances thérapeutiques.
- IV Antihistaminiques et intolérances à diverses chimiothérapies.
- Chimiothérapies antituberculeuse et antiléprouse.
- a) Laval Med. - 1953, 18 (7), p. 962.
- b) LECHAT (M.F.)
Le traitement de la réaction antiléprouse.
Foreami. , (op. cit.), p. 37.

663 - ERICKSON (P.T.) :

The treatment of leprosy.
Ann. New-York Acad Sc. - 1951, 54, p. 115.

664 - FLOCH (H.), HARTH (R.) :

La vitaminothérapie P P dans la Lèpre.
Bull. Soc. Path. Exot. - 1952, 45, p. 161.

665 - HORAN (J.S.) :

Treatment of Lepa reaction and acute neuritis and arthritis with nerve block and intravenous administration of procaine, preliminary reports.
Int. Journ. Leprosy - 1949, 17(3), p. 211.

666 - LECHAT (M.F.) :

- Le traitement de la réaction lépreuse.
- a) Maroc Méd. - Nov. 1957, 36 (390) p. 1039.
- b) Bulletin d'Information sur la Lèpre.
Foreami éd. - 1958, 5, p. 1.

667 - MERKLEN (F.P.), RIOU (M.) :

Essais d'un ester de la dihydrovitamine K 3 dans la Lèpre.
Presse Med. 1952, 60, p. 1570.

668 - MERKLEN (F.P.), RIOU (M.) :

Epuisement relatif de l'action favorable de substances vitaminiques K et de l'A.C.T.H. au cours de réactions lépreuses répétées.
Bull. Soc. Franç. de Dermatol. et Syph. 1953 - 60, p. 274.

668 bis - MERKLEN (F.P.), RIOU (M.) :

cité par : ROLLIER (R. et M.) - Mar. Med. - 1962-41 (op. cit.) p. 347.
Bull. Soc. Franç. de Dermatol. et Syph. 1953 - 60, p. 274.

669 - MOM (A.M.) :

Benadryl en la reaccion Leprosa Lepra matosa y en la sensibilizacion sulfonica
a) Rev. Arg. Derm. - 1947, 31 (2), p. 188.
b) LECHAT : Le traitement de la Réaction Lépreuse.
Foreami éd. (op. cit.), p. 37.

670 - MUIR (E.) :

The iodide - antimony treatment of Leprosy.
Indian Journ. Med. Research. - 1927 - 15(2), p. 507.

671 - MUIR (E.) :

Cité par LECHAT (M.F.) : Le traitement de la réaction antiléprouse.
Foreami éd. (op. cit.), p. 23.

672 - ROLLIER (R.), ROLLIER (M.) :

A propos de quelques acquisitions thérapeutiques en Dermatovénéro-Léprologie.
Maroc Méd. - 1962, 41 (443), p. 341.

673 - ROXAS-PINEDA (E.), NICOLAS (C.), LARA (C.B.) :

The carbon dioxide combining capacity of the plasma in Lepa reaction and the effects of the administration of sodium bicarbonate and other drugs.
Journ. Philippine Islands Med. Ass. - 1928, 8 (5), p. 207.

674 - SALOMAO (A.), MARIANO (J.) :

Acão do toxoide difterico no tratamento de nevríte Leprosa.
Arq. Mineir Leprol. - 1941, 1 (3), p. 177.

676 - VAN BREUSEGHEM (R.) :

Etat actuel de nos connaissances sur la lèpre.

a) Ann. Soc. Sc. Med. Nat. Brux. -
1951, 4, p. 35.

b) Par LÉCHAT (M.F.) : Le traitement de la réaction lépreuse.
Foreami ed. (op. cit.), p. 37.

— — — — —

IMMUNOLOGIE

677 - ARTHUS (M.) :

 Injections répétées de sérum de cheval
 chez le lapin.
 C.R. Soc. Biol. - 1903, 55, p. 817.

678 - ASSIS (A. de) :

 Aspectos doutrinarios e praticos da
 moderna orovacinação com B.C.G.
 Arch. tisiol. sez. scient. - Juill. 1955,
 10, p. 563.

679 - AYCOCK (W.L.) :

 Familial susceptibility as a factor in
 the propagation of leprosy in North Ame-
 rica.
 Int. Journ. Leprosy - 1940, 8, p. 137.

680 - AYCOCK (W.L.) :

 Familial susceptibility to leprosy.
 Amer. Journ. Med. Sc. - 1941, 201,
 p. 450.

681 - AYCOCK (W.L.) :

 A proposed study of conjugal leprosy
 with reference to contagion and heredi-
 tary susceptibility.
 Int. Journ. Leprosy - 1948, 16, p. 1.

682 - AZOURY (F.J.) :

 Antinuclear factors in nephrotic syn-
 drome secondary to systemic lupus ery-
 thematosus and in leprosy.
 Amer. Journ. Med. Sc. - Juin 1967,
 253, p. 661.

683 - AZULAY (R.D.) :

 A ação do B.C.G. sobre a reação le-
 promínica.
 - O Hosp. (Rio de Janeiro) - 1948,
 34, p. 853-856.
 - Int. Journ. Leprosy - 1948, 16, p. 307.

684 - BABES (V.), BUSILA (V.) :

 L'extrait étheré de lépromes gardés de-
 puis des années dans l'alcool comme
 antigène lépreux.
 C. Rend. Soc. Biol. - 1909, 67, p. 817.

685 - BABES (V.), KALINDERO (N.) :

 Ueber die wirkung des Kochschen Heil-
 mittels bei Lepra.
 Deutsch. Med. Wochensch., 1891, 17,
 p. 115.

686 - BASSET (A.), BOUJNAH (A.), LIN-
 VAL (C.) :

 La réaction de Middlebrook-Dubos dans
 la lèpre.

 - Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.-
 1953, 60, p. 38.
 - Proc. 6th International Congress on
 Leprosy Madrid - 1953, p. 804.

687 - BASSET (A.), CAMAIN (R.) :

 La Lèpre.
 Encyclopédie médico-chirurgicale.
 Dermatologie - 1961 oct., 12520 A 10,
 p. 1.

688 - BASSET (A.), CHOUCROUN (N.) :

 Recherche et dosage d'anticorps poly-
 saccharidiques dans le sérum des lépreux.
 Bull. Soc. franç. dermat. et syphil. -
 Paris 1953, 60, p. 38.

689 - BECHELLI (L.M.) :

 The influence of repeated lepromin tes-
 ting on the Mitsuda reaction in healthy
 people.
 Int. Journ. Leprosy - 1959, 27 (3),
 p. 228.

690 - BECHELLI (L.M.), QUAGLIATO (R.) :

 Dados epidemiológicos iniciais sobre a
 positivel as premunitoria di B.C.G. via
 oral, en comunicantes de lepra.
 Rev. Bras. de Leprologia, janeiro-junho
 1956, 24 (1-2), p. 23.

691 - BECLERE (A.), CHAMBON (B.), St YVES
 MENARD :

 Etude sur l'immunité vaccinale et le
 pouvoir immunisant du sérum de génis
 vaccinée.
 Ann. Inst. Past. - 1896, 10, p. 1 -
 1898, 12, p. 837- 1899, 13, p. 81.

692 - BEHRING (E. von), KITASATO (S.) :

 - Deutsche. Med. Wschr. - 1890, 49,
 p. 113.
 - Cité par FASQUELLE (R.), BAR-
 BIER (P.), et Coll. - Eléments d'Im-
 munologie Générale (op. cit.) p. 1.

- 693 - BEURMANN (De), GOUGEROT (H.) :
1) Contribution à l'étude bactériologique de la lèpre ; la léproline de Rost. Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris - 1907, 3 séries, 24, p. 1397.
2) Traitement de la lèpre par la léproline. ibidem : p. 1411.
- 694 - BEURMANN (De), GOUGEROT (H.) :
Le léproline-diagnostic. Lepa Leipz. - 1910, XI, p. 191.
- 695 - BIOZZI (G.), STIFFEL (C.), HALPERN (B.N.), MOUTON (D.) :
Recherches sur le mécanisme de l'immunité non spécifique produite par les mycobactéries. Rev. franç. étud. clin. biol. - 1960, 5, p. 876.
- 696 - BOIRON (H.) :
cité par BASSET (A.), CAMAIN (R.) : Encyclopédie médico-chirurgicale dermatol. (op. cit.) p. 5.
- 697 - BONOMO (L.), DAMMACCO (F.), TURSI (A.), BARBIERI (G.) :
Lupoid features in a case of leprosy. Int. Journ. Leprosy - 1967, 35 (1), p. 65.
- 698 - BONOMO (L.), TURSI (A.), TRIMIGLIOZZI (G.), DAMMACCO (F.) :
L.E. Cells and antinuclear factors in leprosy. Brit. Med. Journ. - 1965, 2 (5463), p. 689.
- 699 - BORDET (J.) :
Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. 1939 - 1 vol. : 880 p.p. Masson éd., 2ème éd. Paris
- 700 - BOYD (W.G.) :
Fundamentals of immunology. 1956 - 1 vol. : 776 p.p. Interscience éd. New-York.
- 701 - BRETEY (J.), LAMENSANS (A.) :
Procédé de purification de la tuberculine. C.R. hebdomadaire. Séances Acad. Sciences - 1951, 232, p. 1880.
- 702 - BURNET (F.M.) :
The clonal selection theory of acquired immunity. 1959 - Vanderbilt University Press ed. Nashville - 54 p.p. Cambridge.
- 703 - CALMETTE (A.) :
Les venins. 1907 - Masson ed. Paris.
- 704 - CAZAL (P.) :
L'apparente dualité du système lymphoïde. Sa signification physiologique dans l'immunité et la tolérance (II). Presse Méd. - 12 Nov. 1966, 74 (48), p. 2469.
- 705 - CHARRIN, ROGER :
Notes sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. C.R. de la Soc. Biol. - 1889, 41, p. 667.
- 706 - CHASE (M.W.) :
Proc. Soc. exp. Biol. - 1945, 59, p. 134.
- 707 - CHAUSSINAND (R.) :
Tuberculose et lèpre, maladies antagoniques. Eviction de la lèpre par la tuberculose.
a) Rev. méd. franç. - 1944, 22, p. 677.
b) Int. Journ. Leprosy - 1948, 16, p. 431.
- 708 - CHAUSSINAND (R.) :
Sexe et lèpre. Int. Journ. Leprosy - 1947, 15, p. 406.
- 709 - CHAUSSINAND (R.) :
Para-allergies bactériennes dans la tuberculose. Ann. Inst. Pasteur - 1947, 73, p. 814.
- 710 - CHAUSSINAND (R.) :
Prémunition relative anti-lépreuse par la vaccination au B.C.G. 1er Congr. Intern. du B.C.G. - 1948, (66) Paris.
- 711 - CHAUSSINAND (R.) :
La réaction de Mitsuda, indice de l'immunité relative anti-lépreuse. Acta tropica, Bâle 1948. Vème Congrès international de la lèpre, Havane, 1948.
- 712 - CHAUSSINAND (R.) :
Prémunition relative antilépreuse par la vaccination au B.C.G.
a) Rev. colon. Méd. et Chir. - 1949, 21, p. 170.
b) 1er Congrès Intern. B.C.G. Paris 1948.
- 713 - CHAUSSINAND (R.) :
La lèpre. Expansion scientifique française.
a) 1e éd. Paris. 1950.
b) 2e éd. Paris. 1955.

714 - CHAUSSINAND (R.) :

Standardisation de la lépromine.
Int. Journ. Leprosy - 1956, 24, p. 284.

715 - CHAUSSINAND (R.) :

A propos de la théorie de l'antagonisme
entre tuberculose et lèpre.
Int. Journ. Leprosy - 1957, 25, p. 365.

716 - CHAUSSINAND (R.) :

Le problème de la nature et de la signi-
fication de la réaction à la lépromine
de Mitsuda.
Ann. Inst. Pasteur - 1959, 97, p. 125.

717 - CHAUSSINAND (R.) :

cité par DUPERRAT (B.) :
Précis de dermatologie - 1959 (op. cit.)
p. 606.

718 - CHAUSSINAND (R.), BOURCART (N.),
DESTOMBES (P.) :

Infection conjugale, observée à Paris,
due à un malade atteint de lèpre indé-
terminée prélepromateuse.
Int. Journ. Leprosy - 1960, 28, p. 410.

719 - CHAUSSINAND (R.), DESTOMBES (P.),
BOURCART (N.) :

Transformation en lèpre tuberculoïde de
deux cas de lèpre indéterminée préleprom-
mateuse au cours d'un état de réaction.
Int. Journ. Leprosy - 1960, 28, p. 224.

720 - CHISTOVICH (F.I.) :

Izmièneniya svoistv Krovi pri v prfskiva-
nii inorodnoi sivorotki i Krovi, v svyazi
s teoriiyei immuniteta Ehrlich'a (Etude
sur les propriétés du sang des animaux
injectés de sang ou de sérum d'une au-
tre espèce animale, en rapport avec la
théorie d'immunité d'Ehrlich) Extr. 68-
70).
Russk. arch. patol. Klin. med. i bakte-
riol., S - Petersb - 1899, VIII, p. 20.

721 - CHOUCROUN (N.) :

Sur un antigène lipéidique extrait du ba-
cille tuberculeux.
C.R. Acad. Sci. - 1946, 223, p. 104.

722 - CHOUCROUN (N.) :

Tubercle bacillus antigens.
a) Amer. Rev. Tub. - 1947, 3, p. 203.
b) Science - 1947, 105, p. 46.

723 - CHOUCROUN (N.) :

Réaction de précipitation permettant de
détecter dans le sérum de tuberculeux,
et aussi de lépreux, des anticorps préci-
pités par un polysaccharide du B.K.
C.R. Acad. Sci. - 1949, 229, p. 145.

724 - CLEGG (M.T.) :

Immunity studies in leprosy.
1914 - Washington. in 8° (from Treas.
Dep. U.S. Publ. Health. Serv. Bull.
66 - Studies on leprosy, XXV).

725 - CONVIT (J.), GONZALEZ (C.L.), RAS-
SI (E.) :

Estudios sobre lepra en el grupo etnico
Aleman de la colonia Tovar, Venezuela.
Mem. 6e Congrés de Leprologia, Ma-
drid - 1953.

726 - CONVIT (J.), RASSI (E.), RODRIGUEZ
(F.C.), CONTRERAS (R.) :

Changes in the lepromin and tuberculin
reactions of lepromin negative leprosy
patients after vaccination with B.C.G.
Int. Journ. Leprosy - 1952, 20, p. 347.

727 - COTTENOT (F.) :

Appréciation quantitative sur le bacille
de la lèpre murine d'Ac. sériques déce-
lables dans la lèpre humaine.
C.R. Soc. Biol. - 1964, 9 mai, 158,
p. 1004.

728 - CROSNIER (R.) :

Immuno-prophylaxie pratique des mala-
dies infectieuses.
1967 - Maloine éd., Paris, 304 p.p.

729 - DETRE DEUTSCH :

cité par :
FASQUELLE (R.), BARBIER (P.), et
Coll.
Eléments d'Immunologie générale (op.
cit.) p. 2.

730 - DHARMENDRA :

Studies of the lepromin test (5) The
active principle of lepromin is a proteo-
gen antigen of the bacillus.
Lep. in India. - 1941, 13, p. 89.

731 - DHARMENDRA -

Studies of the lepromin test (9) A ba-
cillary antigen standardized by weight.
Lep. in India - 1942, 14, p. 122.

732 - DHARMENDRA -

The immunologic skin test in leprosy.
Part I - The isolation of a protein an-
tigen of Mycobacterium leprae.
Indian Journ. Med. Res. - 1942, 30,
p. 1.

733 - DHARMENDRA :

1) The immunological skin tests in leprosy; the isolation of a protein antigen of *Mycobacterium leprae*.
Ind. Journ. Med. Res. - 1942, 30, p. 1.
1943, 31, p. 125.

2) Immunological skin tests in leprosy; a bacillary antigen standardized by weight.
Ind. Journ. Med. Res. - 1943, 31, p. 129.

734 - DHARMENDRA :

The lepromin test. A review.
Leprosy Rev. - 1947, 18, p. 92.

735 - DOULL (J.A.) :

L'éradication de la lèpre est-elle possible ?
Maroc Med. - Nov. 1957, Vol. 36, (390), p. 1007.

736 - DOULL (J.A.), GUINTO (R.S.), MABALAY (M.C.) :

Effect of B.C.G. vaccination, lepromin testing, and natural causes in inducing reactivity to lepromin and to tuberculin.
Int. Journ. Leprosy - 1957, 25, p. 13.

737 - DUPERRAT (B.) :

Précis de Dermatologie.
1959 - Masson éd., Paris, 1108 p.p.
Chap. XXIX - Part. I: " La Lèpre " - p. 597 à 610.

738 - DUPOUX (J.E.A.) :

A propos de quelques cas de réactions de Mitsuda positives en dehors de la lèpre.
Thèse 1955 - Bordeaux.

739 - EHLERS (E.), BOURRET (G.) :

La réaction de Wassermann dans la lèpre.
Lepra, Leipz. - 1910, 11, p. 368.

740 - EITNER (E.) :

Ueber den Nachweis von antikörpern im serum eines Leprakranken mittels Komplementablenkung.
Wiener Klin. Wschr. - 1906, 19, p. 1555.

741 - EITNER (E.) :

Zur Frage der Anwendung der komplementbindungsreaktion auf lepra.
Wiener Klin. Wschr. - 1908, 21, p. 729.

742 - ELVES (M.W.), ROATH (S.), ISRAELS (M.C.G.) :

The in vitro production of antibody lymphocytes.
Lancet - 1963, 1, p. 1292.

743 - FASQUELLE (R.), BARBIER (P.), DAGUET (G.), GOULLET (Ph.) :

Eléments d'immunologie générale.
1965 - Masson et Cie Ed., Paris, 1 vol. - 2è. Edition, 442 p.p.

744 - FERNANDEZ (J.M.M.) :

Estudio comparativo de la reaccion de Mitsuda con las reacciones tuberculinicas.
Rev. Arg. de Dermatosifil. - 1939, 23, p. 425.

745 - FERNANDEZ (J.M.M.) :

The early reaction induced by lepromin.
Int. Journ. Leprosy - 1940, 8, p. 1.

746 - FERNANDEZ (J.M.M.) :

Estudio de los factores qui intervienen en la lepromino-reacción.
a) Vith Int. Congr. Leprology, Madrid - 1953.
b) Int. Journ. Leprosy - 1953, 21, p. 584.

747 - FERNANDEZ (J.M.M.) :

Relations immuno-allergiques entre la lèpre et la tuberculose.
Maroc Med. - Mai 1953, n° 336, p. 534.

748 - FERNANDEZ (J.M.M.) :

Lèpre et tuberculose.
Archiv. of Dermatology. - 1957, 75 (1), p. 101.

749 - FERNANDEZ (J.M.M.), CASTRO (N.O.) :

Estandarización de la lepromina.
Rev. Argent. de Dermatosif. - 1941, 25, p. 435.

750 - FLOCH (H.) :

Où en est-on en Guyane française du point de vue endémie lépreuse en 1966 après vingt ans d'utilisation des sulfones ?
Arch. Inst. Past. Tunis - 1966, 43, p. 237.

751 - FLOCH (H.), CAMIN (R.) :

Réaction de Mitsuda, immunité anti-lépreuse et vaccination par le B.C.G. - Inst. Pasteur Guyane et Terr. Inini. - 1948, (Mai), publication n° 72, 4 pp.
- Int. Journ. Leprosy - 1949, 17, p. 363.

752 - FLOCH (H.), DESTOMBES (P.) :

Allergie et Para-allergie dans la lèpre. Réaction de Mitsuda. Allergie lépreuse et allergie tuberculeuse. Vaccination par le B.C.G.
Int. Journ. Leprosy - 1950, 18, p. 177.

753 - FLOCH (H.), MAILLOUX (M.) :

Relations entre l'apparition rapide de plusieurs cas de lèpre tuberculoïde et la vaccination au B.C.G. intradermique chez les enfants en pays d'endémicité lépreuse. Bull. Soc. Path. Exot. - 1958, 51 (3), p. 353.

754 - FLOCH (H.), SOHIER (R.) :

Arch. Inst. Pasteur - Guyane - 1950, N° 272.

755 - GARNIER (M.), DELAMARE (V.J.) :

Dictionnaire des termes techniques de médecine. 1955 - 1 vol. - 1995 pp. - 16è. édition - Maloine éd. Paris.

756 - GAUCHER (E.), ABRAMI (P.) :

Le sérodiagnostic des formes atypiques de la lèpre. Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris - 1908, 3 sér., 25, p. 497.

757 - GAY-PRIETO (J.) :

Nuevas orientaciones en la lucha antileprosa. Anales de la Real Academia nacional de medicina, Madrid. 1957, 74 (1), p. 69.

758 - GERNEZ-RIEUX (Ch.), MONTESTRUC(E), TACQUET (A.) :

Les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée dans les différentes formes de la lèpre. Leur intérêt dans le diagnostic, la classification et le pronostic. Ann. Inst. Pasteur de Lille - 1951, 4, p. 3.

759 - GERNEZ-RIEUX (Ch.), MONTESTRUC(E.), TACQUET (A.) :

Application des réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée au diagnostic sérologique de la lèpre. Bull. Acad. Méd. - 1952, 136 (séance du 24 juin) p. 375-378.

760 - GERNEZ-RIEUX (Ch.), MONTESTRUC (E.), TACQUET (A.) :

Application des réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée au diagnostic sérologique de la lèpre.
a) Proc. 6th International Congress on Leprosy Madrid.
b) Bull. Acad. nat. Med. Paris 1952, 136, p. 22.

761 - GERNEZ-RIEUX (Ch.), TACQUET (A.) :

Sur une réaction spécifique d'agglutination d'hématies sensibilisées et sur son application au diagnostic de la tuberculose humaine. Bull. de l'Acad. de Méd. - 1949, 133 (27-28), p. 556.

762 - GERNEZ-RIEUX (Ch.), TACQUET (A.) :

Intérêt de la réaction d'hémagglutination pour le diagnostic de la tuberculose et le contrôle de la vaccination par le B.C.G. Presse Médicale - 1950, 58, p. 631.

763 - GERNEZ-RIEUX (Ch.), TACQUET (A.) :

La réaction d'hémagglutination dans la tuberculose. Ann. Inst. Pasteur de Lille - 1950, 3, p. 1.

764 - GINEZ (A.R.), POLETTI (J.G.) :

La reaccion de Mitsuda en los vacunados con B.C.G. (Posibilidades de la vacunación B.C.G. en la profilaxia de la lepra.)
a) Hoja Tisiol. Montevideo - 1945, 5, p. 284.
b) Bol. Of. San. Panamericana - 1946, 25, p. 884.

765 - GOMES (J.M.) :

Desvio do complemento na lepra com o streptothrix leproide de Deycke desengordurado. Rev. Biol. S. Paulo - 1927 - 29, 1 (1), p. 17.

766 - GOUGEROT (H.) :

Anaphylaxie dans les infections, tuberculose, lèpre, mycoses, infections à cocci.
a) Congrès Français de Médecine - 1912.
b) Journ. Méd. français, 15 janv. 1913, 7ème année - 6, p. 19.

767 - GOUGEROT (H.) :

in : DARIER, SABOURAUD, GOUGEROT, MILIAN, PAUTRIER, RAVAUT, SEZARY, Clément SIMON : Nouvelle Pratique Dermatologique - 1936 - Masson éd. Paris - 8 tomes - tome III lèpre p. 841 à 921.

768 - GOWANS (J.L.), Mc GREGOR (D.D.) :

The immunological activities of lymphocytes. Progress in Allergy - 1965 - Karger et Böcklinstr ed. Basel. Swiss - X - p. 1

- 769 - HALPERN (B.N.) :
Le système réticulo-endothélial et l'immunité.
Triangle Sandoz, Février 1966, vol. VI, (5), p. 173.
- 770 - HALPERN (B.N.), WEGMANN (R.), BERGEROT-BLONDEL (Y.) :
Modifications cytologiques après stimulation du système réticulo-endothélial avec un extrait bactérien.
Colloque du Centre National de la Recherche Scientifique - Paris 1963.
- 771 - HANKS (J.H.) :
Immunology and serology. Implications of skin and serologic reactivity.
Trans-Leonard Wood Memorial - Johns Hopkins Univ. Symposium on Research in Leprosy - 1961, p. 36.
- 772 - HANKS (J.H.) :
Immunology and serology. Implications of cutaneous and serologic reactivity.
Int. Journ. Leprosy - 1962, 30 (3), p.307.
- 773 - HARREL (G.T.), HORNE (S.F.) :
Reaction to lepromin of patients with sarcoid or tuberculosis compared with that of patients in general hospitals with discussion of the mechanism of action.
Amer. Journ. Trop. Med. - 1945, 25, p. 523.
Abstr. Int Journ. Leprosy - 1946, 14, p. 185.
- 774 - HAYASHI (F.) :
Mitsuda's skin reaction.
Int. Journ. Leprosy - 1933, 1, p. 31.
- 775 - HERICOURT (J.), RICHET (Ch.) :
De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère.
C.R. Hebd. Séances Acad. Sciences - 1888, 107, p. 748.
- 776 - INSTITUT PASTEUR de PARIS :
Documentation du Service de la Lèpre.
25 rue du Docteur Roux - Paris XV ème.
- 777 - INVENGAR (K.R.K.) :
Studies in the value of the Wassermann test. N° 2 - Significance and value of a positive Wassermann reaction in Leprosy.
Indian J. M. Research, Calcutta - 1919 - 20, 7, p. 407.
- 778 - JEANSELME (E.) :
cité par : MONPERE (L.)
Thèse - 1934, (op. cit.) - p. 21.
- 779 - JEANSELME (E.), BLUM (P.) :
Les réactions de fixation au cours de la lèpre.
Commun. Conf. intern. Lèpre (1923). 1924 - 3 conf., p. 231.
- 780 - JEANSELME (E.), VERNES (A.) :
Réaction de Wassermann et réaction d'Eitner chez les syphilitiques et les lépreux.
Bull. Soc. Path. Exot. Paris - 1915, 8, p. 259.
- 781 - KAHN (R.L.) :
Present status of universal reaction in Health and disease.
University of Michigan - Medical Bull. 1951, 17, p. 217.
- 782 - KAPLAN (M.H.) :
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1965, 124, p. 904.
- 783 - KINNEAR-BROWN (J.A.) :
The incidence and epidemiology of leprosy in Uganda.
Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg. - 1955, 49, p. 24.
- 784 - KINNEAR-BROWN (J.A.) :
Susceptibility and resistance in leprosy.
Leprosy Rev. - 1956, 27, p. 147.
- 785 - KINNEAR-BROWN (J.A.) :
The epidemiology of leprosy.
E. Afr. med. Journ. - 1957, 34, p. 35.
- 786 - KINNEAR-BROWN (J.A.) :
Factors influencing the transmission of leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1959, 27, p. 250.
- 787 - KINNEAR-BROWN (J.A.) :
Lepromin sensitivity.
Leprosy Rev. - 1960, 31, p. 172.
- 788 - KINNEAR-BROWN (J.A.), STONE (M.M.) :
Vaccination against leprosy. B.C.G. vaccination of children against leprosy : first results of a trial in Uganda.
Brit. Med. Journ. - 1966, N° 1, p. 1 et 2, p. 7 - 13, p. 14 - 15.
- 789 - KITANO (H.), INOUE (T.) :
The Mitsuda reaction by vaccines treated with the ultrasonic-supersonic wave.
Int. Journ. Leprosy - 1941, 9, p. 29.
- 790 - KOCH (R.) :
Dtsch. Med. Wschr. - 1890, 16, p. 1029.

791 - KOOLJ (R.) :

Correspondance on the nature of the lepromin and allied reactions.
Leprosy Rev. - 1954, 30, p. 137.

792 - KOOLJ (R.) :

On the nature of the lepromin and allied reactions.
Leprosy Rev. - 1959, 30, p. 137.

793 - KOOLJ (R.), GERRITSEN (Th.) :

Positive "lepromin" reactions with suspensions of normal tissue particles.
Int. Journ. Leprosy - 1956, 24, p. 171.

794 - KOOLJ (R.), GERRITSEN (Th.) :

On the nature of the Mitsuda and the Kveim reactions.
Dermatologica Basel - 1958, 116, p. 1.
Abst. : Int. Journ. Leprosy - 1959, 27, p. 406.

795 - KRITSCHESKY (I.), BNIEGER :

Zeit. f. Hygien - 1913, LXXIII, p. 509.

796 - LAMENSANS (A.), GRABAR (P.), BRETEY (J.) :

Fractionnement de la tuberculine purifiée.
C.R. hebdom. Séances Acad. Sciences - 1951, 232, p. 1967.

797 - LANDSTEINER (K.) :

The specificity of serological reactions.
1945 - Harvard Univ. Press éd. Cambridge - Mass. 1 vol. 310 pp.

798 - LANDSTEINER (K.), CHASE (M.W.) :

Studies on sensitization of animals with simple chemical compounds ; skin sensitization induced by injection of conjugates.
Journ. Exp. Med. - 1941, 73, p. 431.

799 - LANDSTEINER (K.), CHASE (M.W.) :

Proc. Soc. Exp. Biol. - 1942, 49, p. 688.

800 - LAWRENCE (H.S.) :

Some biological and immunological properties of transfer factor.
In Cellular Aspects of Immunity, Ciba Foundation Symposium - Londres, 1960, Churchill éd.

801 - LEFROU (G.) :

La valeur de la réaction de Vernes-péréthynol dans la lèpre.
Bull. Soc. Path. Exot. Paris - 1936, 29, p. 464.

802 - LEFROU (G.), BONNET (P.) :

Sur l'absence de relation entre la réaction de Vernes-résorcine et le déséquilibre protéinique du sérum sanguin dans la lèpre.
Bull. Soc. Path. Exot. Paris - 1934, 27, p. 631.

803 - LEVINE (M.) :

Hémagglutination of tuberculin sensitized sheep cells in Hansen's disease (Leprosy).
Proceed Soc. Exp. Biol. and Med. - 1951, 76, p. 171.

804 - LEVINE (M.), CHUNG-HOON (E.K.), ICHIRIU (E.), AKARAKI (J.) :

Serological response in various types and stages of Hansen's disease (leprosy) to tuberculin-sensitized sheep red blood cells.
Int. Journ. Leprosy - 1952, 20, p. 201.

805 - LIBAN (E.), ZUCKERMAN (A.), SAGHER (F.) :

Specific tissue alteration in leprous skin - VII - Inoculation of Leishmania Tropica into leprous patients.
A.M.A. Arch. of dermat. and syphil. Apr. 1955, 71, p. 441.

806 - LIM (S.D.), FUSARO (R.M.) :

La lèpre - I - Immunoglobuline bêta 2 A et bêta 2 M dans le sérum de la lèpre.
Arch. of dermat. - Janv. 1964, 89 (1), p. 86.

807 - LLOYD (R.B.), MUIR (E.), MITRA (G.) :

The Wassermann reaction in leprosy.
Indian J.M. Research - Calcutta - 1923-24, 11, p. 229.

808 - LOWE (J.) :

The leprosy bacillus and the host reaction to it.
Ciba foundation Symposium on experimental tuberculosis with an addendum on leprosy.
1955, Churchill London, p. 344.

809 - LOWE (J.), DHARMENDRA :

Studies of the Lepromin test.
1) A review of the literature and a discussion of the lines of future work.
Leprosy in India - 1940, 12, p. 121.

- 810 - LOWE (J.), DHARMENDRA :
Studies of the lepromin-test. The early reaction to Lepromin, its nature and its relation to the classical Mitsuda reaction.
Lep. in India - 1941, 13, p. 81.
- 811 - LOWE (J.), GREVAL (S.D.S.) :
Complement-fixation in leprosy and other diseases by Witebsky, Klingenstein and Kuhn (W.K.K.) antigen.
Indian Journ. Med. Res. - Janv. 1939, 26, p. 833.
- 812 - LOWE (J.), Mc NULTY (F.) :
Tuberculosis and leprosy immunological studies in healthy persons.
Brit. Med. Journ. - 1953, 2, p. 579.
- 813 - LOWE (J.), Mc NULTY (F.) :
Tuberculosis and leprosy Immunologic studies.
Leprosy Rev. - 1953, 24, p. 61.
- 814 - MADRID Congress :
Technical resolutions - Immunology of leprosy.
- Int. Journ. Leprosy - 1953.
p. 527-531 (Espagnol).
p. 531-535 (Anglais).
- Mem. VI Congr. Int. Leprol. - 1953 - Madrid 1954 -
pp. 96-100 (Espagnol).
pp. 100-104 (Anglais).
- 815 - MANTOUX (C.), PAUTRIER (L.M.) :
Intradermo-réaction à la léproline.
Lepra Leipz. - 1910 - IX, p. 139.
- 816 - MARCHOUX (E.), CARO (J.) :
Méthodes de diagnostic sérologiques de la lèpre.
Ann. Inst. Pasteur - Paris - 1928, 42, p. 542.
- 817 - MARCHOUX (E.), SOREL (F.) :
Lèpre des rats ; comparaison avec la lèpre humaine.
Compt. rend. Soc. de Biol. Paris - 1912, LXXII, p. 214.
- 818 - MARCHOUX (E.), SOREL (F.) :
Recherches sur la lèpre (premier mémoire). La lèpre des rats (Lepra murium).
Ann. de l'Inst. Pasteur - Paris - 1912, XXVI, p. 675.
- 819 - MATHIS (C.) :
La réaction de Bordet Wassermann dans la lèpre.
Comm. Conf. Intern. Lèpre (1923)
Strasbourg. 1924, 3. Conf., p. 229.
- 820 - MATHIS (C.), BAUJEAN (R.) :
La réaction de Wassermann dans la lèpre.
Bull. Soc. Path. Exot. Par. - 1915, 8, p. 252.
- 821 - MATTHEWS (L.J.), TRAUTMAN (J.R.) :
Clinical and serological profiles in leprosy.
The Lancet - Nov. 1965, 2, p. 915.
- 822 - MERKLEN (F.P.) :
Application de l'immuno-fluorescence sur le bacille de Stephansky au diagnostic sérologique de la lèpre humaine.
Bull. Soc. Path. Exot. - Mai-Juin 1965, 58, p. 332.
- 823 - MERKLEN (F.P.), COTTENOT (F.) :
La lèpre, maladie de transplantés.
La Revue du Praticien - 1965, 15(2), p. 195.
- 824 - MERKLEN (F.P.), COTTENOT (F.) :
Application de l'immuno-fluorescence sur le bacille de Stefansky au diagnostic sérologique de la lèpre humaine.
Bull. Soc. Path. Exot. - 1965, 58 (3), p. 332.
- 825 - MERKLEN (F.P.), COTTENOT (F.) :
Immuno-fluorescence et dépistage d'anticorps dans les sérums des lépreux.
Rev. Path. Comp. - 1966, 66 (778), p. 333.
- 826 - MERKLEN (F.P.), COTTENOT (F.), GALISTIN (P.) :
Anticorps mis en évidence par immuno-fluorescence dans des sérums de lèpre humaine.
C.R. Acad. des Sciences - 1963, 257, p. 2212.
- 827 - MIDDLEBROOK (D.), DUBOS (R.J.) :
Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli.
Journ. Exp. Med. - 1948, 88, p. 521.
- 828 - MIRANDA (A.) :
Traitement de la lèpre par le vaccin antihansénien de Vaudremer.
1935 - in 8° - 80 pp. - Paris.

829 - MITSUDA (K.) :

Jap. Journ. Urol. and Dermatol. - 1916
 cité par : HAYASHI (F.) :
 Int. Journ. Leprosy - 1916, 1, p. 31.

830 - MITSUDA (K.) :

On the value of a skin reaction to suspension of leprosy nodules.
 - Hifuka Hinyōka Zasshi (Japanese J. Dermatol. and Urol.)
 1919, 19, p. 697.
 - Reprinted in English
 Int. Journ. Leprosy, 1919, 21, p. 347.

831 - MITSUDA (K.) :

Les lépreux maculo-nerveux d'une part, les tubéreux d'autre part, se comportent différemment à la suite d'une inoculation d'émulsion de nodule lépreux.
 III è. Conf. Intern. Lèpre ; Strasbourg 1923.
 Commun. et débats 1924, Paris - Bailière et Fils - p. 219.

832 - MONPERE (L.) :

Les étapes de la vaccination antilépreuse.
 1934 - in 8°, 48 p.p. - Paris;

833 - MONTESTRUC (E.) :

Lèpre et séro-floculation de Vernes à la résorcine.
 Bull. Soc. Path. Exot. Paris - 1934, 27, p. 713.

834 - MONTESTRUC (E.) :

Arch. Inst. Pasteur Martinique - 1952 - 5, p. 33.

835 - MONTESTRUC (E.) :

Le B.C.G. constitue l'une des armes les plus efficaces à notre disposition actuellement dans la prophylaxie de la lèpre et doit être étendu dans les pays à endémicité lépreuse à tous les nouveaux-nés.
 7è. Congrès Intern. de Léprologie, Tokyo, 12-19 novembre 1958.

836 - MONTESTRUC (E.) :

La C-réactive protéin dans l'infection lépreuse.
 Bull. Soc. Path. Exot. - Sept.-Oct. 1959, 52, (5), p. 561.

837 - MONTESTRUC (E.) :

Où en est le problème de l'immunité antilépreuse ?
 Que peut-on attendre pratiquement de nos connaissances actuelles en immunologie lépreuse ?
 Maroc Méd. - Juill. 1963, 42 (458), p. 525.

838 - MONTESTRUC (E.), BERDONNEAU (R.), BENOIST (J.) :

Réaction tuberculoïde dans la lèpre après administration de B.C.G.
 Arch. Inst. Pasteur - Martinique - 1958, N° 3 - 4, p. 108.

839 - MONTESTRUC (E.), BLACHE (R.) :

La vaccination au B.C.G. dans la prophylaxie de la lèpre.
 Rev. Col. Méd. et Chir. - 1950, 22, p. 358.

840 - MONTESTRUC (E.), DESPIERRES (G.) :

La réaction de Mitsuda et le rôle du B.C.G. dans la positivité de cette réaction en milieu indemne de lèpre.
 Bull. Soc. Path. Exot. - 1960, 53 (4), p. 630.

841 - MONTESTRUC (E.), GARCIN (D.), BERDONNEAU (R.), BENOIST (J.) :

Renseignements obtenus par la pratique simultanée de la tuberculino et de la lépromino-réaction chez les enfants contacts de lépreux apparemment indemnes de lèpre.
 Bull. Soc. Path. Exot. - 1958, 51 (2), p. 154.

842 - MONTESTRUC (E.), GARCIN (D.), BERDONNEAU (R.), BENOIST (J.) :

La prophylaxie de la lèpre par le B.C.G.
 Presse Méd. 30 mai 1959, 67 (27), p. 1112.

843 - MUELLING (R.J.), GOETZ (C.), ROSS (Sister H.) :

Serum protein patterns in leprosy. Carville survey.
 Int. Journ. Leprosy - 1960, 28 (2), p. 144.

844 - NAVALKAR (R.G.) :

Characterization of leprosy sera with various mycobacterial antigens using double diffusion in gel analysis. II.
 Int. Arch. Allerg. - 1965, 28, p. 250.

845 - NEYRA RAMIREZ (J.), PESCE (H.) :

Estudio de 228 casos de las correlaciones immuno-alérgicas lepra-tuberculosis. El virage de la lepromina reacción con B.C.G. y su aplicación en la profilaxis de la lepra.
 Temas de Leprologia. Patronato de Leprosos de la Rep. Arg. - 1952, 7, N°24

846 - NICOLLE (Ch.) :

Réaction à la tuberculine dans la lèpre (inoculations sous-cutanée, dermique et conjonctivale).
 Compt. rend. Acad. Sci. - 1907, 145, p. 3

- 847 - NORLIN (M.), NAVALKAR (R.G.), OUCHTERLONY (O.), LIND (A.) :
Characterization of leprosy sera with various mycobacterial antigens using double diffusion in gel analysis - III.
Acta Path. Microbiol. Scand. - 1966 , 67 (4), p. 555.
- 848 - OLMOS-CASTRO (N.) :
Sensibilization to lepromine induced experimentally with B.C.G.
Int. Journ. Leprosy - 1952 , 20 , p. 221.
- 849 - Organisation Mondiale de la Santé :
Série de rapports techniques - Nov. 1953 71, p. 25.
- 850 - OTA (M.), NITTO (S.) :
The serial transmission of human leprosy in fowls, continued for seven generations.
Int. Journ. Leprosy - 1941 , 9, p. 299.
- 851 - OUCHTERLONY (O.) :
Antigen-antibody reactions in gels.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. - 1949 , 26 , p. 507.
- 852 - OUCHTERLONY (O.) :
Antigen-antibody reactions in gels. IV Types of reactions in coordinated systems of diffusion.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. - 1953 , 32 , p. 231.
- 853 - PINEDA (E.V.), ROXAS-PINEDA (E.) :
Studies on the serology of leprosy ; the Kahn precipitation reaction in leprosy.
Month. Bull. Philippine Health Serv. Manila - 1925 - 5 - p. 537.
- 854 - PIRQUET (C. Von) :
Münch. Med. Wschr. - 1906 , 53, p. 1457.
- 855 - PONS (R.), CHASTEL :
Essais sur l'action curative du vaccin anti-tuberculeux B.C.G. dans la lèpre.
Bull. Soc. Path. Exot. - 7 juillet 1926.
- 856 - PORTIER (P.), RICHEL (C.) :
De l'action anaphylactique de certains venins.
C.R. Soc. Biol. - 1902, 54 , p. 170.
- 857 - PRADINAUD (R.) :
Etude comparée des réactions à la lépromine, la marianine, le B.C.G. test et la tuberculine chez les lépreux et les sujets, contacts-lépreux.
Thèse Médecine - 1963 , Lyon - 99 pp..
- 858 - RABSON (A.L.) :
C. Reactive protein in serum of patients with leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1955 , 23 , p. 2.
- 859 - RAYNAUD (M.) :
Etude expérimentale sur le rôle du sang dans la transmission de l'immunité vaccinale.
a) Compt. rend. hebd. séances Acad. Sci. - 1877 , 84 , p. 453.
b) Annales de Méd. Vétér. - Bruxelles - 1877, 26 , p. 533.
- 860 - RECIO (A.) :
La réaction de Wassermann en la lepra.
Sanidad y Benef. - 1909, 2 , p. 277, 285, 292.
- 861 - REES (R.J.W.), CHATTERJEE (K.R.), PEPYS (J.), TEE (R.D.) :
Some immunologic aspects of leprosy.
Amer. Rev. Resp. Dis. - 1965, 92/6 (II), p. 139.
- 862 - ROGERS (L.), MUIR (E.) :
Leprosy.
1940 - Wright (J.) and Sons ed. - Bristol.
- 863 - ROLLIER (R.) :
A propos de la spécificité ou de la non spécificité des réactions sérologiques au cardio-lipide et aux antigènes de Reiter dans la lèpre.
Bull. Soc. Franc. Derm. and Syphil. - 1963, 70 , p. 551.
- 864 - ROSEMBERG (J.), AUN (J.N.), SOUZA-CAMPOS (N.) :
Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. - I - Ação positiva do B.C.G. sobre a lepromina - reação.
Rev. brasileira Leprol. - 1950, 18 , p. 3.
- 865 - ROSEMBERG (J.), AUN (J.N.), SOUZA-CAMPOS (N.) :
Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. III - A lepromina-reação em crianças de descendência não leprosa vacinadas com B.C.G. por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda.
a) Rev. brasileira Leprol. 1950, 18 , p. 138.
b) Abst. Int. Journ. Leprosy - 1951 , 19 , p. 386.
- 866 - ROST (E.R.) :
Notes on the cultivation of the bacillus leprae and the treatment of leprosy by the injections of a leprolin manufactured from cultures.
a) Ind. M. Gaz. - 1904, 39 , p. 167.
b) further notes : ibidem , p. 441.

867 - ROST (E.R.) :

The cultivation of the bacillus of leprosy and the treatment of cases by means of a vaccine prepared from the cultivations.

Lepra. Leipzig - 1911, 12, 12, p. 125.

868 - ROST (E.R.) :

A clinical report on the treatment of leprosy by the use of a vaccine prepared from cultivations of the leprosy septothrix.

Indian M. Gaz. Calcutta : 1911, 46, p. 249.
1912, 46, p. 257.

869 - ROTBERG (A.) :

Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease based on 1529 lepromin tested cases.

Rev. brasil. Leprol. - 1937, 5, p. 45.

870 - ROTBERG (A.) :

" Factor N " of resistance to leprosy and relationship with lepromin and tuberculin reactivity. Doubtful value of B.C.G. in antileprosy immunization.

VIè. Congrès Intern. Leprologie - Madrid - 1953, p. 656.

871 - ROVERY :

1905 - Cité par GOUGEROT (H.) :
Nouvelles Pratiques Dermatologiques - 1936 (op. cit.) p. 897.

872 - ROXAS-PINEDA (E.) :

Studies on the serology of leprosy, the Wassermann reaction in leprosy.

Philippine Journ. of Sc. - 1926, 30, p. 39.

873 - RUBINO (M.C.) :

Nuevas reacciones serologicas en la lepra.

a) Rev. Soc. Argent. biol. - 1926, 2, p. 407.

b) C. Rend. Soc. Biol. - 1927, 96, p. 225.

874 - RUBINO (M.C.) :

Giornale ital. di dermat. e sifil.
Oct. 1928 - 4, p. 1472.

875 - RUBINO (M.C.) :

Séro-diagnostic de la lèpre par l'agglutino-sédimentation des globules de mouton-formolés.

Ann. Inst. Pasteur, Paris 1931, 47, p. 147.

876 - RUBINO (M.C.) :

Les antigènes lipodiques d'organes dans le séro-diagnostic ; nouvel antigène de séro-floculation dans la lèpre.

C. Rend. Soc. Biol. - 1934, 117, p. 894.

877 - SAGHER (F.), KOCSARD (E.), LIBAN (E.) :

Specific tissue alterations in leprosy skin.

I - Transformation of the tuberculin reaction in leprosy patients to Lepromalike lesions.

Int. Journ. Leprosy - 1952, 20, p. 341.

878 - SAGHER (F.), LIBAN (E.), KOCSARD (E.) :

Specific tissue alteration in leprosy skin. - VI - " Isopathic phenomenon " following B.C.G. vaccination in leprosy patients.

A.M.A. Arch. of dermat. and syphil. - Nov. 1954, 70, p. 631.

879 - SAGHER (F.), LIBAN (E.), ZUCKERMAN (A.), KOCSARD (E.) :

Specific tissue alteration in leprosy skin III - specific reaction due to various agents.

Journ. Invest. Derm. - 1953, 20, p. 343.

880 - SAGHER (F.), LIBAN (E.), ZUCKERMAN (A.), KOCSARD (E.) :

Specific tissue alteration in leprosy skin - V - Preliminary note on specific reactions following the inoculation of living micro-organisms (" isopathic phenomenon ").

a) Mem. del VI Congress Intern. de Leprol., Madrid - 3-10 Oct. 1953.

b) Int. Journ. Leprosy - 1953, 21, p. 41.

881 - SCOTT (N.D.), SMITH (D.T.) :

A simple modification of the Middlebrook and Dubos hemagglutination tests for serum antibodies to products of tubercle bacilli.

Journ. Lab. clin. Med. - 1950, 35, p. 303.

882 - SEMPLÉ :

cité par : MONPERE (L.) :

thèse - 1934 - (op. cit.) p. 21.

883 - SERIE (C.), SCHALLIER (K.F.) :

L'électrophorèse et la lèpre.

Bull. Soc. Path. Exot. - Janv.-Fév. 1957, 50 (1), p. 17.

884 - SKINSNES (O.K.) :

Immunology in leprosy - II - The immunological spectrum of leprosy.

in : COCHRANE (R.G.) :

" Leprosy in Theory and Practice " - 1964 (op. cit.) p. 170.

885 - SOUZA-ARAÚJO (H.C. De) :

A reacao de Eitner na Lepra.

Fol. med. Rio. - 1922, 3, p. 186.

- — — — —

- 905 - ALLEN (J.M.), BRIEGER (E.M.), GAUTHIER (A.) :

Exibit. 5th Internat. Conf. Electron. Microscopy, Philadelphia, 1962.
in : BRIEGER (E.M.), ALLEN (J.M.),
Cytopathology of Virchow Cell, 1963, op.
cit.

- 906 - ARGUELLO PITT (L.) :

La histopatologica de la lepra.
Rev. Med. de Cordoba.
1945, 29, p. 65.

- 907 - ARNING (E.) :

- Eine eigenthümliche Veränderung an den gro-seren Nervenstämmen bei einzelnen Fällen von Lepra.
- Verhandl. d. deutsch. dermat. Gesellsch. 1898.
- Wien u Leipz 1899, 6, p. 503.
- Abstr : Arch. f. dermat. u. Syph. Wien u. Leipz. - 1899, 47, p. 428.

- 908 - ASSELINEAU (J.) :

Composition de la partie périphérique du bacille tuberculeux.
1er Colloque Int. sur les Mycobactéries
Antwerp. - 1959, p. 71.

- 909 - AUDRY (C.) :

Sur un cas de lèpre ; étude histologique des lépromes.
a) Ann. de Dermat. et Syph. - 1897, 8, (3), p. 773.
b) Arch. Med. Toulouse - 1898, 4, p. 325.
c) Journ. de Mal. Cutan. et Syph. Paris 1897, 9, p. 457.

- 910 - AZULAY (R.D.) :

Correlações entre os diagnosticos clinico e histopatologicos das varias formas de lepra. Estudo baseado em 1.130 casos.
Mem. VIe Congr. Int. de Lepra, Madrid, 1953.

- 911 - AZULAY (R.D.) :

Cité par : LECHAT (M.) :
Coll. d'Histopath. de la lèpre - Léopoldville - 1958, 6 (op. cit.), p. 57.

- 912 - BABES (V.) :

Ueber die Histologie der Lepra (mit besonderer Berücksichtigung des Nervensystems).
- Mitth. u. Verhandl. d. internat. Lepra. Confer. zu Berl. - 1897, 1, p. 1. (Abth. p. 137).

- 913 - BABES (V.) :

Untersuchungen ueber den Leprabacillus und ueber die Histologie der Lepra.
1898, S. Karger ed., Berlin.

- 914 - BABES (V.) :

cité par : LUMSDEN (C.E.) :
Leprosy and the Schwann cell in vivo and in vitro.
in : COCHRANE (R.G.), DAVEY (T.S.),
Leprosy in Theory and Practice - 1964, (op. cit.) p. 224.

- 915 - BABES (V.), LEVADITI (C.) :

L'histologie de l'oeil dans la lèpre.
Arch. de Sciences Med. - Bucarest - Paris, 1898, 3, p. 205.

- 916 - BERGENGRÜN (P.) :

Observation upon the distribution in the tissues of the leprosy bacillus and upon the histogenesis of giant-cells in leprosy lesions of larynx.
Tr. Path. Soc. Lond. - 1897-1898, 49, p. 336.

- 917 - BISHOP (F.W.), SUHRLAND (L.G.), CARPENTER (C.M.) :

A comparative study by electron microscopy of the morphology of mycobacterium leprae and cultivable species of mycobacteria.
Int. Journ. Leprosy - 1948, 16 (3), p. 361.

- 918 - BISTIS (Dr.) :

Lésions lépreuses du fond de l'oeil.
Gaz. Med. d'Orient - Constant. - 1899-1900, 42, p. 244.

- 919 - BOINET (E.), BORREL (A.) :

Note sur l'existence et l'interprétation des cellules géantes dans la lèpre.
Comptes rendus de la Soc. de Biol. de Paris - 1890, 9 (2), p. 38.

- 920 - BOINET (E.), BORREL (A.) :

De la cellule géante dans la lèpre.
Rev. de Med. de Paris - 1891, 11, p. 339.

- 921 - BOURGES (M.) :

non publié.

- 922 - BOURGES (M.), JOYON (L.), ACHARD-VINCENT (J.), MALET (P.), TURCHINI (J.P.) :

Sur certains caractères infrastructuraux des cellules de Virchow.
Ann. Dermatol. et Syphil. Paris - 1966, 93 (1), p. 53.

923 - BRIEGER (E.M.)

The fine structure of the Lepra Cell.
Trans. Royal. Soc. of Tropical Medicine
and Hygiene - 1959, 53 (4), p. 346.

924 - BRIEGER (E.M.), ALLEN (J.M.) :

Cytological changes in Lepra Cells.
Exptl. Cell. Res. - 1962, 28, p. 438.

925 - BRIEGER (E.M.), ALLEN (J.M.) :

Cytopathology of the Virchow cell of human leprosy.
In : Proceeding of study group on the pathogenesis of Leprosy at the Ciba Foundation. London, Churchill - 1963, 15, 1vol. p. 31.

926 - BRIEGER (E.M.), ALLEN (J.M.) :

The submicroscopical structure of the Mycobacterium leprae.
II - The submicroscopical structure of M. Leprae and the cell of Virchow (lepra cell).
in : COCHRANE (R.G.), DAVEY (T.F.). Leprosy in Theory and Practice. 1964 (op. cit.), p. 36.

927 - BRIEGER (E.M.), COSSLETT (V.E.), GLAUERT (A.M.) :

Journ. Gen. Microbiol. - 1954, 10, p. 294.

928 - BRIEGER (E.M.), GLAUERT (A.M.) :

Tubercle Lond. - 1954, 35, p. 80.

929 - BRIEGER (E.M.), GLAUERT (A.M.) :

Electron microscopy of the leprosy bacillus. A study of submicroscopical structure.
Tubercle Lond. - 1956, 37, p. 195.

930 - BRIEGER (E.M.), GLAUERT (A.M.), ALLEN (J.M.) :

Cytoplasmic structure in mycobacterium leprae.
Exptl. Cell. Res. - 1959, 18, p. 418.

931 - BROWN (S.G.) :

Histopathologie du Type Lépromateux et son Evolution sous l'Effet du Traitement.
Coll. d'Histopath. de la Lèpre - Léopoldville -
Bulletin d'Information sur la Lèpre. -
Section " Père Damien ".
Foreami - 1958, 6, p. 25.

932 - BÜNGELER (W.) :

Die Pathologische Anatomie der Lepra, II, Mitt.
Virchows Arch. - 1943, 310, p. 493.

933 - BÜNGELER (W.) :

Die Patologische der lepra, III, Mitt. Über Patologisch Anatomische Befunde bei der Tuberkuloiden Lepra und beim Uncharakteristischen Infiltrat.
Virchows Arch. - 1943, 310, p. 566.

934 - CAP (J.) :

La Lèpre indéterminée et sa structure histopathologique.
Coll. d'Histopath. de la lèpre - Léopoldville.
Bulletin d'Information sur la Lèpre.
Section " Père Damien ".
Foreami - 1958, 6, p. 61.

935 - CASCOS (M.A.), LLOMBART (A.) :

Contribution à l'étude de l'histopathologie de la lèpre ; sur le caractère macrophagique des cellules lépreuses.
P. verb. Congr. derm. syph. fr., 1926, 3 Congr., p. 124.

936 - CHAPMAN (G.B.), HANKS (J.H.), WALLACE (J.H.) :

Electron microscope study of the disposition and fine structure of Mycobacterium lepraemurium in mouse spleen.
Journ. Bacteriol. - 1959, 77, p. 205.

937 - CHATTERJEE (K.R.), DAS GUPTA (N.N.) DE (M.L.) :

Observations on the morphology of Mycobacterium leprae by ordinary optics, phase microscopy, and electron microscopy.
Int. Journ. Leprosy, 1955, 23 (4), p. 385.

938 - CHATTERJEE (K.R.), DAS GUPTA (N.N.) DE (M.L.) :

Electron microscope observations on the morphology of Mycobacterium leprae.
Exptl. Cell. Res. - 1959, 18, p. 521.

939 - CHOICE (D.P.) :

The Eyes in Leprosy.
In : COCHRANE (R.G.), DAVEY (T.F.). Leprosy in Theory and Practice - 1964 (op. cit.), p. 310.

940 - CHUJO :

cité par : GOUGEROT (H.),
in : DARIER (J.), SABOURAUD (R.), MILIAN, PAUTRIER, RAVAUT, SEZARY, SIMON (Cl.) (Sic) -
Nouvelle Pratique Dermatologique - 1936, T. VI (op. cit.) p. 857.

941 - COCHRANE (R.G.) :

Development of the lesions of Leprosy with particular reference to Tuberculoïd Leprosy and the Significance of the Lepro-min Test.
Int. Journ. Leprosy - 1940, 8, p. 445.

942 - COCHRANE (R. G.) :

Signs and Symptoms.
in : COCHRANE (R. G.), DAVEY (T. S.)
Leprosy in Theory and Practice - 1964
(op. cit.), p. 251.

943 - COUPRIE (M.) :

Lèpre tuberculoïde. Contribution à l'Étude des Caractères Cliniques et Anatomopathologiques.
Thèse - Lyon - 1948-1949.

944 - COWDRY (E. V.) :

Cytology of leprosy.
Puerto Rico Journ. Pub. Health.
1938-39, 14, p. 95.

945 - COWDRY (E. V.) :

Cytological studies on globi in leprosy.
Amer. Journ. Path. - 1940, 16, p. 103.

946 - COWDRY (E. V.) :

Cytology of acid-fast bacterial diseases of the leprosy group.
Journ. R. Micr. Soc. Lond. -
1940, 60, p. 232.

947 - DACCIO (E.) :

Recherches sur un cas de Lèpre maculeuse anesthésique.
Lepra - 1901, 2, p. 205.

948 - DANIELSSEN (D. C.), BOECK (W.) :

cité par GOUGEROT (H.)
in : DARIER, SABOURAUD, GOUGEROT, MILIAN, PAUTRIER, RAVAUT, SESARY, SIMON (Sic).
Nouvelle Pratique Dermatologique (op. cit.), p. 863.

949 - DARIER (J.) :

Anatomie pathologique des taches erythématopigmentées de la lèpre.
Mitth. u. Verhandl. d. internat. Lepra Confer. Zu Berlin - 1897, 1 (1), p. 135.

950 - DARIER (J.) :

Classification and Evolution of Tuberculoïd Leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1937, 5, p. 96.

951 - DARIER (J.), CIVATTE (A.), TZANCK (A.) :

Précis de Dermatologie.
1947 - Masson, ed. - Paris - 1152 pp.

952 - DAS GUPTA (N. N.), DE (M. L.) :

Observations on the morphology of mycobacterium Leprae by ordinary optics, phase microscopy and electron microscopy.
Int. Journ. Leprosy (1955) 23, p. 385.

953 - DAVEY (T. F.) :

Some recent chemotherapeutic work in leprosy.
Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg. - 1960, 54, p. 199.

954 - DAVEY (T. F.), SCHENCK (R. R.) :

The Endocrines in Leprosy.
in : COCHRANE (R. G.), DAVEY (T. F.)
Leprosy in Theory and Practice - 1964, (op. cit.) p. 190.

955 - DEHIO (K.) :

Ueber die Erkrankung peripheren Nerven bei der Lepra anaesthetica.
St Petersburg. Med. Woch. n. F. 1890 - 7, p. 431.

956 - DEHIO (K.) :

- 1897
a) - cité par LIE (H. P.)
Arch. Dermat. Syph.
Wien. 1905- 73 (op. cit.)
b) - Rapporté par LUMSDEN.
in : COCHRANE (R. G.), DAVEY (T. S.) :
Leprosy in Theory and Practice (op. cit.) p. 227 et p. 249.

957 - DHARMENDRA, MUKERJEE, CHATTERJEE

A study of flat hypopigmented patches in leprosy, with special reference to their classification.
Lepr. in India - 1953, 25, p. 4.

958 - DOHI (K.) :

Zur Histologie der Lepra, insbesondere über Leprazellen globi und Riesenzellen.
Mitth. u. Verhandl. d. internat. Lepra Confer. zu Berl. 1897 - 1898, 3, p. 427.

959 - DUBOIS (A.) :

La démonstration du B.H. dans les coupes histologiques.
Ann. Soc. Belge. Med. Trop. - 1937, 17, p. 291.

960 - DUBOIS (A.) :

La Lèpre. Diagnostic et traitement.
1955 - Foperda - Foreami.

961 - DUBOIS (A.) :

Exposé des Principaux Types et Groupes de Lèpres.
Coll. d'Histopath. de la Lèpre. Léopoldville
Bulletin d'Information sur la Lèpre.
Section " Père Damien "
- Foreami - 1958, 6, p. 17.

962 - DUBOIS (A.) :

1936 - cité par : LECHAT (M.)
Colloque d'Histopathologie de la Lèpre
1958 (op. cit.) p. 50.

- 963 - ERMAKOVA (N.E.) :
Studies of Leprosy.
I - The Central, Sympatic and Periphe-
ral Nervous System.
Int. Journ. Leprosy - 1936, 4, p. 325.
- 964 - ERMAKOVA (N.E.) :
Histopathologie du Système Nerveux Péri-
phérique dans la Lèpre (Texte Russe).
Ark. Path. - 1948, 10, p. 41.
- 965 - FITE (G.L.) :
Leprosy from the histologic point of view.
Ark. Path. Chic. - 1943, 35, p. 611.
- 966 - FITE (G.L.) :
The Pathology and Pathogenesis of Le-
prosy.
Ann. New-York, Acad. Sci. 1951 - 54,
p. 28.
- 967 - FITE (G.L.) :
in : The Lepra Cell. Correspondence.
Int. Journ. Leprosy.
1963, 31, p. 243.
- 968 - FRIEDHEIM (E.A.H.) :
L'origine de la cellule lépreuse étudiée
en culture de tissu.
C. Rend. Soc. Biol. Par. -
1929, 100, p. 163.
- 969 - FUJIIAMI (A.) :
Sur les changements histologiques et
l'accroissement du noyau des fibres mus-
culaires dans la Lèpre.
Chiugai Iji Shinpo - Tokyo - 1900, 21,
p. 1369.
- 970 - FUKUSHI (K.) :
Electron microscopic studies of tubercle
bacilli :
V : Studies on fixation in ultrathin section-
ing.
Sci. Repts. Research. Inst. Tohoku Univ.
1959, 96, p. 1.
- 971 - GANDRA (A.S.) :
Contribução ao estudo da hematologia na
Lepra.
Rev. Brasileira. Leprol. - 1941, 9, p. 27.
- 972 - GANS (O.), STEIGLEDER (G.K.) :
Histologie der Hautkrankheiten - 1955 -
Springer, ed. Berlin, 2° ed. - 1 -
- 973 - GARZON (R.), PITT :
Neuritis Leprosa tuberculoid a forma de
abscesos caseosos multiples.
Rev. Argent. Dermatosisfil. 1943 ; 27 ,
p. 247.
- 974 - GERLACH (W.) :
Die Beziehungen Zwischen Hautflecken
und der Nervenkrankung bei der Lepra
anaesthetica.
Virchows Arch. - 1891, 125, p. 126.
- 975 - GLAUERT (A.M.), HOPWOOD (D.A.) :
The fine structure of streptomycetes coe-
licolor.
I - The cytoplasmic membrane system.
Journ. Biophys. Biochem. Cytol. 1960
7, p. 479.
- 976 - GLÜCK (L.) :
Ueber de Lepra der grösseren Hautnerven
Mitth. u. Verhandl. d. internat. Lepra -
Confer. Zu Berlin - 1897, 3, p. 81.
- 977 - GLÜCK (L.) :
Zur Kenntuts der leprösen Affektionen an
der Glans penis.
Lepra - Leipzig - 1900, 1, p. 4.
- 978 - GLÜCK (L.), WODYUSKI (R.) :
Die Lepra der Ovarien Arch. f. Dermat.
Arch. f. Dermat. u. Syph. Wien u. Leipzig -
1903, 67, p. 36.
- 979 - GOUGEROT (H.) :
Marche de l'infection lépreuse ; contribu-
tion à l'étude de la pathologie générale de
la Lèpre ; chancre lépreux ; bacillémie
hansénienne.
Tribune Méd. de Paris - 1906, 38, p. 133.
- 980 - GUTTMANN (P.) :
Ueber Leprabacillen.
Berl. Klin. Wschr. - 1885, 22, p. 81.
- 981 - HALLOPEAU (H.), LEMIERRE :
(Sic)
Lèpre avec poussées aiguës de nodules
suivant le trajet des lymphatiques.
a) Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.
1900, 11, p. 97
- 982 - HALLOPEAU (H.), LERI :
Contribution à l'étude des proliférations
locales dans la Lèpre.
Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.
1899 - 10, p. 402.
- 983 - HANSEN (G.A.), LOOFT (C.) :
Die Lepra vom klinischen und patholo-
gisch - anatomischen Standpunkte.
1894 in 4° Cassel.
- 984 - HART (P.), D'ARCY, VALENTINE (R.C.) :
Elongation of a leprosy bacillus (Mycobac-
terium lepraemurium) in a cell-free me-
dium.
Nature 1960 - 185, p. 58.

985 - HEMERLICKX (F.) :

Rapports et conclusions du IV^e Congrès International de Léprologie tenu à Madrid du 3 au 11 octobre 1953 (Résumé et Commentaires).
Bulletin d'Information sur la Lèpre.
Section " Père Damien "
Foreami - 1952, 1.

986 - HENDERSON (J.M.) :

The presence and significance of large multinucleated cells in leprosy.
Ind. Journ. Med. Res.
1928, 16, p. 7.

987 - HOGGAN (G.) :

I - On the changes in the sweat glands in cancer and leprosy.
II - On the growth of the fungi in ringworm, favus and trichorexis nodosa.
III - On the lymphatics in leprosy.
Tr. Path. Soc. Lond. - 1878-1879, 30, p. 421.

988 - HOGGAN (F.E.), HOGGAN (G.) :

Ueber Veränderungen bei Lepra anaesthetica.
Mschr. Prakt. Dermatol. - 1882, 1, p. 3.

989 - HOLTS (S.J.), HICKS (R.M.) :

The localisation of acid phosphatase in rat liver cells as revealed by combined cytochemical staining and electron microscopy.
J. Biophys. Biochem. Cytol. - 1961, 11, p. 47.

990 - IMAEDA (T.) :

Electron microscopic analysis of the components of lepra cells.
Int. Journ. Leprosy - 1960, 28 (1), p.23.

991 - IMAEDA (T.) :

La importancia del microscopio electrónico en el estudio de la lepra. (las lesiones cutáneas).
Rev. Venez de Sanidad y asist. Soc. - 1961, 26 (2), p. 390.

992 - IMAEDA (T.), CONVIT (J.) :

Electron microscope study of mycobacterium leprae and its environment in a vesicular leprous lesion.
Journ. of Bacteriology - 1962, 83, p.43.

993 - INGRAM (J.T.), BRAIN (R.T.) :

Sequeira's Diseases of the skin.
1957 - London, 6e ed. - p. 585.

994 - JADASSOHN :

Allergie, structure histologique, nombre de microbes dans les dermatoses.
Archives-clinique St Louis - 1931, 11, p. 343.

995 - JAMISON (D.), PALMER (E.) :

Recent Investigations into the Sensory and Neuro-histological Changes in Leprosy.
in : COCHRANE (R.G.) :
Leprosy in Theory and Practice - 1959.
John Wright ed. - Bristol - (1^e ed), p. 9.

996 - JEANSELME (E.), MARIE (P.) :

Sur les lésions des cordons postérieurs dans la moelle des lépreux.
Rev. Neurol. Paris - 1898, 6, p. 751.

997 - JEANSELME, SEE :

a) in : Pratique Dermatologique, t. III -
b) cité par : GOUGEROT (H.), in :
DARIER (J.), SABOURAUD (R.), MIELLIAN, PAUTRIER, RAVAUT, SEZARY
SIMON (Cl.), (Sic).
Nouvelle Pratique Dermatologique - 1936
T. VI (op. cit.), p. 857.

998 - JOSEPH (M.) :

Ueber Viscerale Lepra.
Mitth. u. Verhandl. d. internat. Lepra Confer. Zu Berl. - 1897 - 1 (2),
(Abth) - p. 59.

999 - KELLENBERGER (E.), RYTER (A.), SECHAUD (J.) :

Journ. Biophysic and Biochem. Cytol. - 1958, 4, p. 671.

1000 - KELLENBERGER (E.), SECHAUD (J.), RYTER (A.) :

Virology - 1958, 8, p. 478.

1001 - KELLOG (J.C.) :

On the morbid anatomy of leprosy of the nerve trunks.
a) St Louis Med. and Sci. Journ. - 1896, 71, p. 265.
b) Monatsh. f. Prakt. Dermat. Hamb. - 1896, 22, p. 161.

1002 - KHANOLKAR (V.R.) :

Studies in the histology of early lesions in leprosy.
Indian Council. Med. Research - 1951, 19, (n° Special) p. 1.

1003 - KHANOLKAR (V.R.) :

Perspectives in Pathology of Leprosy.
Ind. Journ. Med. Sci. - 1955, 9 (Suppl.) p. 1.

1004 - KHANOLKAR (V.R.) :

Le diagnostic de la Lèpre.
Triangle Sandoz 1961 - 4 (7), p. 251.

1005 - KHANOLKAR (V.R.) :

Pathology of Leprosy.
in : COCHRANE (R.G.), DAVEY (T.F.)
Leprosy in Theory and Practice - 1964
(op. cit.), p. 125.

- 1006 - KLINGMÜLLER (V.) :
 Demonstration von lepra präparaten.
 Jahresb. d. Schles. Gesellsch. f. vaterl.
 Cult. - 1901.
 Bresl. 1902 - 79, (med. sect.), p. 124.
- 1007 - KLINGMÜLLER (V.) :
 Ueber Veränderungen der Epidermis bei
 Lepra tuberosa und Ausscheidung von Le-
 prabacillen durch die Haut. Lepra,
 Leipz., 1905 - 6, 6, p. 13.
- 1008 - KLINGMÜLLER (G.) :
 Residualkörper bei lepromatöser Lepra.
 Arch. Klin. Exp. Dermat. - 1966, 225,
 p. 149.
- 1009 - KNAYSI (G.), HILLIER (J.), FABRI-
 CANT (C.) :
 The cytology of an avian strain of Myco-
 bacterium tuberculosis studied with the
 electron and light microscopes.
 Journ. Bacteriol. - 1950, 60, p. 423.
- 1010 - KOIKE (T.) :
 Beitrag zur Histogenese der Leprazel-
 len.
 Okayama igakkai zassi - 1929, 41, p. 749.
- 1011 - LECHAT (M.) :
 Diagnostic des Macules Lépreuses et
 plus spécialement des Lésions Tubercu-
 loïdes et Borderline.
 Coll. d'Histopath. de la Lèpre. Léopold-
 ville.
 Bulletin d'Information sur la Lèpre -
 Section " Père Damien".
 Foreami - 1958, 6, p. 36.
- 1012 - LIE (H. P.) :
 Zur pathologischen Anatomie der Lepra.
 Arch. Derm. Syph. Wien. - 1894, 29,
 p. 339.
- 1013 - LIE (H. P.) :
 Lepra im Rückenmark und der periphe-
 ren Nerven.
 Arch. Dermat. Syph. Wien - 1905, 73,
 p. 169.
- 1014 - LIE (H. P.) :
 Pathological changes in Central Nervous
 System in Leprosy.
 Acta Path. Microbiol. Scand. 1930, 5
 (suppl.), p. 32.
- 1015 - LLOMBART (A.) :
 Histopathologia de la Lepra y de sus for-
 mas clinicas en particular -
 Lecciones de Leprologia. Fontilles.
 in : Colloques de Leopoldville - 1958 -
 (op. cit.), 6, p. 67.
- 1016 - LONG (E. R.) :
 Macrophages in Leprosy. The Schwann
 cell. - Editorials.
 Int. Journ. Leprosy - 1965, 33, p. 229.
- 1017 - LUMSDEN (C. E.) :
 Leprosy and Schwann Cell in vivo and in
 Vitro.
 in : COCHRANE (R. G.) et DAVEY (T.
 F.) : Leprosy in Theory and Practice -
 1964 (op. cit.), p. 221.
- 1018 - Mc FADZEAN (J. A.), VALENTINE (R. C.) :
 The value of acridine orange and of elec-
 tron microscopy in determining the viabi-
 lity of M. lepraemurium.
 Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. - 1959,
53, p. 414.
- 1019 - Mc FADZEAN (J. A.), VALENTINE (R. C.) :
 An attempt to determine the morphology
 of living and dead mycobacteria by elec-
 tron microscopy.
 Trans. VII th Int. Cong. Leprol. Tokyo -
 1958, p. 89.
- 1020 - MALFATTI (M. G.) :
 Investigaciones sobre la morfologia del
 mycobacterium leprae a través de la op-
 tica electronica.
 - Sem. Med. 1951, 63, p. 109.
 - (in English) Int. Journ. Leprosy -
 1952, 20, p. 95.
- 1021 - MALFATTI (M. G.), JONQUIERES (E. D. L.) :
 Study of the morphological modifications
 of Mycobacterium leprae during chemo-
 therapy.
 Int. Journ. Leprosy - 1953, 21, p. 323.
- 1022 - MANALANG (J.) :
 The morphology of Mycobacterium leprae
 during the course of treatment.
 Month. Bull. Hlth. (Manila) - 1937,
17, p. 3.
- 1023 - MARESTANG (Dr.) :
 De l'infiltration caséo-calcifiée des nerfs
 dans la lèpre systématisée nerveuse pure.
 a) Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Sy-
 ph. - 1892 - 3, p. 210.
 b) Arch. de Méd. Nav. - 1892 - 58, p. 270.
 c) Journ. d. conn. med. Prat. Paris -
 1893, 5 (12), p. 82.
- 1024 - MARKIANOS :
 a) Soc. Path. Exot. - 11 mars 1931.
 b) Cité par : GOUGEROT (H.) -
 in : DARIER (J), SABCOURAUD (R), etc...
 Nouvelle Pratique Dermatologique - 1936
 (op. cit.) p. 857.

- 1025 - MARTINS , de CASTRO :
 a) Soc. Franç. Dermatol. - 1919, p. 108
 b) cité par GOUGEROT (H.)
 in : DARIER, etc... - 1936, p. 857.
- 1026 - MICHELAZZI (A.) :
 Contribuzione all' istologia patologica della Lebbra.
 Giorn. Internaz. d. Sc. Med. Napoli - 1901 - 23 , p. 1009.
- 1027 - MITSUDA (K.) :
 Zur Lymphadenitis Leprosa (Texte en Japonais).
 Mitt. d. Med. Gesellsch Zu Tokyo - 1899, 13, p. 904.
- 1028 - MITSUDA (K.) :
 On the Langhans giant cell in leprosy and the stellate body in nodular leprosy.
 Int. Journ. Leprosy - 1935, 3, p. 311.
- 1029 - MITSUDA (K.) :
 Ueber die Langhansschen Riesenzellen in Lepragewebe.
 Jap. Journ. Derm. Urol. - 1935, 37, Suppl. 42, Abstr.
- 1030 - MITSUDA (K.) :
 The significance of the vacuole in the Virchow lepra cells, and the distribution of lepra cells in certain organs.
 Int. Journ. Leprosy Manila, 1936, 4, p. 491.
- 1031 - MITSUDA (K.), OGAWA (M.) :
 A study of 150 autopsies on cases of leprosy.
 Int. Journ. of Leprosy - 1937, 5, p. 53.
- 1032 - MONTEL (R.) :
 Présentation de clichés de la lèpre tuberculoïde.
 Bull. Soc. Pathol. Exot., 1945, 38, p. 314.
- 1033 - MUDD (S.) :
 Ann. Rev. Microbiol. - 1954, 8, p. 1.
 cité par ITERSON (W. Van), ROBINOW (C.F.).
 Journ. Biophysic and Biochem. Cytol - 1961, 9, p. 183.
- 1034 - MUIR (E.) :
 The relationship of skin and nerve leprosy.
 Indian. Journ. Med. Research - 1934, 22, p. 383.
- 1035 - MUKERJEE (N.), GHOSAL (P.) :
 Study of cutaneous Nerves in Leprosy by Acid-Phosphatase method.
 Leprosy in India - 1957, 29, p. 3.
- 1036 - NEISSER (A.) :
 Weitere Beiträge zur Aetiologie der Lepra.
 Virchows Arch. - 1881, 84, p. 514.
- 1037 - NEISSER (A.) :
 Histologische und Bakteriologische Leprauntersuchungen.
 Virchows Arch. 1886, 103, p. 355.
- 1038 - NISHIURA (M.), HARADA (N.), IMEDA (T.) :
 Electron microscopy of ultra-thin sections of lepromatous nerves.
 Int. Journ. Leprosy, 1957, 25, p. 323.
- 1039 - NOEL (R.) :
 Menstruation et fécondité dans la lèpre.
 Ann. Dermatol. - 1921, 2(10), p. 396.
- 1040 - NOEL (R.), Soeur MARIE-SUZANNE :
 A propos du Diagnostic Différentiel Histologique de la lèpre lépromateuse et de la lèpre tuberculoïde.
 Int. Journ. Leprosy - 1949, 17, p. 389.
- 1041 - OHASHI :
 Cité par : GOUGEROT (H.)
 in : DARIER (J.), SABOURAUD (R.), MILIAN, PAUTRIER, RAVAUT, SEZARY, SIMON (Cl.) - (sic).
 Nouvelle Pratique Dermatologique - 1936, T. VI (op. cit.), p. 857.
- 1042 - Rapports de l'O.M.S.
 - Interprétation des Examens Histopathologiques.
 - O.M.S. - 1e Rapport Technique, Sept. 1960, p. 30.
- 1043 - OTA (M.), SATO (S.) :
 Tuberculoïd changes in leprosy.
 Int. Journ. Leprosy - 1937, 5, p. 135.
- 1044 - PALADE (G.E.) :
 Study of fixation for electron microscopy.
 Journ. Exp. Med. - 1952, 95, p. 285.
- 1045 - PALMER (E.), REES (R.J.W.), WEDDELL (G.) :
 Experimental studies on nerve fibers in Leprosy.
 I - The reaction of rat Schwann cells toward carbon particles.
 Mycobacterium Lepraemurium and Mycobacterium Leprae.
 Int. Journ. Leprosy - 1965, 33, p. 137-

- 1046 - PASQUIER (J.F.), TRNKA (L.), LUCCEL (Y.) :
L'autoradiographie en microscopie électronique dans l'étude des mycobactéries résistantes aux antibiotiques.
Rev. Immunologie - Paris (1966), 30, p. 215.
- 1047 - PORTER (K.R.), BLUM (J.) :
Anat. Rec. - 1953, 117, p. 685.
- 1048 - PORTER (K.R.), KALLMAN (F.) :
As a tissue fixative with special the properties and effects of osmium tetroxide reference to its use for electron microscopy.
Exp. Cell. Res. - 1953, 4, p. 127.
- 1049 - RAKE (B.N.) :
The kidney lesions in Leprosy considered in relation to the skin changes.
Brit. Journ. Dermat. London - 1888-1889, 1, p. 213.
- 1050 - RAMON Y CAJAL (S.) :
Sobre las células gigantes de la lepra y sus relaciones con las colonias del bacilo leproso.
Gac. San. de Barcelon - 1889 - 90, 2, p. 378.
- 1051 - REES (R.J.W.), GARBUTT (E.W.) :
Studies on Mycobacterium lepraemurium in tissue culture. I. Multiplication and growth characteristics in cultures of rat fibroblasts.
Brit. Journ. Exp. Path. - 1962, 43, p. 221.
- 1052 - REES (R.J.W.), HART, D'ARCY (P.) :
Analysis of the host-parasite equilibrium in chronic murine tuberculosis by total and viable bacillary counts.
Brit. Journ. Exp. Path. - 1961, 42, p. 83.
- 1053 - REES (R.J.W.), VALENTINE (R.C.) :
The appearance of dead leprosy bacilli in the light and the electron microscope
Int. Journ. Leprosy - 1962, 30, p. 1.
- 1054 - REES (R.J.W.), VALENTINE (R.C.) :
A modified Ziehl-Neelsen staining method for identifying dead Mycobacterium lepraemurium.
Int. Journ. Leprosy - 1962, 30, p.414.
- 1055 - REES (R.J.W.), VALENTINE (R.C.) :
The submicroscopical structure of the Mycobacterium leprae. I. Application of quantitative electron microscopy to the study of Lepraemurium and M. Leprae.
in : COCHRANE (R.G.), DAVEY (T.F.). Leprosy in Theory and Practice. 1964, (op. cit.) p. 26.
- 1056 - REES (R.J.W.), VALENTINE (R.C.) :
cité par :
REES (R.J.W.), VALENTINE (R.C.)
The submicroscopical structure of the Mycobacterium Leprae - 1964 (op. cit.) p. 32.
- 1057 - REES (R.J.W.), VALENTINE (R.C.), WONG (P.C.) :
Application of quantitative electron microscopy to the study of Mycobacterium Lepraemurium and M. Leprae.
Journ. Gen. Microbiol. - 1960, 22, p.443.
- 1058 - REES (R.J.W.), WEDDEL (G.), PALMER (E.), JAMISON (D.G.) :
Experimental studies on nerve fibers in Leprosy. II. The reaction of human Schwann cells toward carbon particles and leprosy bacilli.
Int. Journ. Leprosy - 1965, 33, p. 160-
- 1059 - RIKLI (A.) :
Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lepra.
Virchows Arch.-1892, 129, p. 110.
- 1060 - RODRIGUEZ (J.N.) :
Sobre o significado da histologia das lesões bacteriológicamente negativas.
Rev. brasil. Lepr. - 1936, 4, p. 503.
- 1061 - ROTBERG :
Nevrite tuberculoid.
Brasil. Med.- 1936, 50, p. 701.
- 1062 - RYTER (A.), KELLENBERGER (E.), BIRCH-ANDERSEN (A.), MALLØE (O.Z.) :
Naturforsch. 1958, 13, p. 597.
- 1063 - SAIJO (V.), TAKINO (M.) :
a) Die Patologischen Veränderungen der Meissnerchen Körperchen bei Lepra.
Acta. Sch. Med. Univ. Kioto - 1929, 12, p. 55 et p. 63.
a) cité par LUMSDEN (C.E.) : Leprosy and the Schwann cell in vivo and in vitro.
in : COCHRANE (R.G.), DAVEY (T.S.). Leprosy in Theory and Practice - 1964, (op. cit.) p. 227.

- 1064 - SHAFFER (B.) :
Exp. Cell. Res. - 1956, 11, p. 244.
- 1065 - SHINOHARA, FUKUSHI (C.K.), SUZUKI (J.), SATO (K.), SUZUKI (T.), MOTO-MIYA (M.) :
Fine structure of Mycobacterium.
A morphological and enzymatical study of mycobacterial mitochondria.
Ann. Repts. Japan. Soc. Tuberc. - 1959, 4, p. 10.
- 1066 - SOKOLOWSKY (R.) :
Beiträge zur Pathologischen Anatomie der Lepra.
Virchows Arch. - 1900, 159, p. 521.
- 1067 - SOUZA-ARAÚJO (H.C.) :
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.
1955, 53, p. 389.
- 1068 - SOUZA-CAMPOS (N.) :
Brazil. Med. Sept. 1938, 38.
- 1069 - SOUZA-CAMPOS (N. de), RIBEIRO :
Nevrite e caseose de nervo na lepra tuberculóide.
Ann. Paulist. Med. Chirurg. - 1941, 6, p. 527.
- 1070 - SOUZA-LIMA, SOUZA-CAMPOS (N. de) :
Lepra Tuberculóide. 1947.
Edit. " Renasença " Sao Paulo.
- 1071 - SUDAKEWITCH (J.) :
Beiträge zur pathologischen Anatomie der Lepra (Lepra arabum).
I - Nervenzellen und Leprabacillen (Veränderungen in Ganglion Gasseri in den oberen Cervical-und-Intervertebralganglien).
Beitr. z. Path. Anat. u. Physiol. Jena. 1887, 2, p. 129.
- 1072 - SUGAI (K.) :
cité par : GOUGEROT (H.)
in : DARIER (J.), SABOURAUD (R.), MILIAN, PAUTRIER, RAVAUT, SEZARY, SIMON (Cl.) - (sic).
Nouvelle Pratique Dermatologique - 1936, T. VI (op. cit.) p. 857.
- 1073 - SUGAI (K.) :
Histopathological studies on human leprosy (IV). Histochemical analysis of abnormal fats in leprosy lesions, especially on the fat deposition in lymphnodes.
La Lepre, 1958, 27, p. 215 (en Japonais ; résumé en Anglais).
- 1074 - TAKEYA (K.) :
Fine structures of bacterial cell.
Proc. 15th General Assembly Japan Med. Congr. - 1959, 1, p. 100.
- 1075 - TAKINO (M.) :
Die pathologischen Veränderungen der Hautnerven bei Lepra.
Acta Sch. Med. Univ. Kioto - 1930, 13, p. 1.
- 1076 - TAKINO (M.), MIYAKE (S.) :
Die Veränderung der vegetativen Nerven bei Lepra, besonders bei der infiltrativen Form.
Acta. Sch. Med. Univ. Kioto - 1935, 18, p. 85.
- 1077 - TORSSUJEW (N.A.) :
Morphologic changes of the Cutaneous Nerves in Leprosy.
Int. Journ. Leprosy - 1940, 8, p. 467.
- 1078 - UEDA (M.) :
The histochemical study of lipid. The fat in some inflammations, especially in human leprosy and rat leprosy.
Trans. Soc. Path. Jap. - 1949, 37, p. 11.
- 1079 - UHLENHUTH (Dr.) :
Ueber die Verbreitung der leprabacillen in menschlichen Körper.
Deutsch. Med. Wschr. - 1900, 26, p. 127.
- 1080 - UNNA (P.G.) :
Die verschiedenen knotenformen der lepra. Bemerkungen gelegentlich der Vorstellung eines Falles Von kutislepromen.
Deutsche. Med. Ztg. Berlin - 1896, 17, p. 979.
- 1081 - UNNA (P.G.) :
Cité par : GOUGEROT (H.) :
in : DARIER, SABOURAUD, GOUGEROT, MILIAN, PAUTRIER, RAVAUT, SEZARY, SIMON : (sic) -
Nouvelle Pratique Dermatologique (op. cit.), p. 863.
- 1082 - VALENTINE (R.C.) :
Contrast enhancement in the electron microscopy of Viruses.
Advances in Virus Research - 1961, 8, p. 287.
- 1083 - VALENTINE (R.C.) :
Quantitative electron microscopy of leprosy bacilli.
Brit. Med. Bull. - 1962, 18, p. 242.

- 1084 - VEGAS (M.), ESPIN (J.) :
Aspectos microscopicos de la lepra ; nota sobre una observacion de globis intra-epiteliales.
Rev. san. Caracas. - 1943, 8, p. 635.
- 1085 - VIRCHOW (R.) :
Die Krankhaften Geschwulste - 1864-1865.
A. Hirschwald, ed. Berlin - Vol. II (voir aussi N°262).
- 1086 - VOIT (O.R.) :
Patologo - anatomicheskaya izsledovaniya spinnoy i perifericheskikh nervov pri lepra maculo-anaesthetica i o batsillakh v koznikh pyatnakh pri etoi bolezni.
1898 - Yuryev, ed. - in 8°.
- 1087 - VOIT (O.R.) :
Das Rückenmark, die peripheren Nerven und die Hautflecken bei der lepra maculo-anaesthetica.
Lepra - 1900, 1, p. 50, 103-179.
- 1088 - WATERS (M.F.R.), REES (R.J.W.) :
Changes in the morphology of Mycobacterium leprae in patients under treatment.
Int. Journ. Leprosy - 1962, 30, p. 266.
- 1089 - WEDDEL (G.), PALMER (E.) :
The Pathogenesis of Leprosy : An experimental Approach.
Leprosy Rev. - 1963, 34, p. 57.
- 1090 - WOUTERA VAN ITERS (Ph. D.) :
Some features of a remarkable organelle in Bacillus Subtilis.
Journ. of Biophys. Biochim. Cytology - 1961, 9 (1), p. 183.
- 1091 - WYNNE (E.T.) :
On the distribution of the Leprosy Bacillus.
Lancet - 1890, 1, p. 14.
- 1092 - YAMAMOTO (T.), NISHIURA (M.), HARADA (N.), IMAEDA (T.) :
Electron microscopy of ultra-thin sections of lepra cells and Mycobacterium leprae.
Int. Journ. Leprosy - 1958, 26, p. 1.

---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

TRAVAUX, OUVRAGES et INDEXES

A CONSULTER

a) COCHRANE (R.G.), DAVEY (T.F.) :

Leprosy in Theory and Practice.

Bristol - John Wright and son, ed - 1964 - (IIè ed.)

1 vol. - 659 pp.

b) DELORME (J.) :

Chronologie des Civilisations.

Paris-Presses Universitaires de France, ed. - 1956 -

1 vol. - 453 pp.

c) DEPARTAMENTO NACIONAL de LIMA :

" Sección de Leprologia ".

1 - Fichero bibliográfico de publicaciones sobre lepra existentes en Lima.

(Cerca 6.000 fichas, en doble juego : alfabeto y clave).

2 - Archivo de Informaciones sobre Lepra (1.600 piezas).

d) DEGOS (R.) :

Dermatologie.

- Collection Médico-chirurgicale - Paris - Editions Medicales

Flammarion (1953) 2 vol. 1124 pp. - p. 547.

e) DUMAS (J.), BORDET (P.), LAPORTE (R.), LEPIE (P.),
PREVOT (A.R.) :

Bactériologie Médicale.

Collection Médico-Chirurgicale - Paris - Editions Médicales.

Flammarion (1951) 1 vol. , 1207 pp. - p. 608.

f) DUPERRAT (B.) :

Précis de Dermatologie.

Paris - Masson, ed. - 1959, 1 vol. - 1106 pp.

g) GASTINEL (P.), FASQUELLE (R.), NEVOT (A.), CHRISTOL (D.),
DEMANCHE (R.), NICOLLE (P.) :

Précis de Bactériologie Médicale.

Paris - Masson ed. - 1957 (2° ed.) 1 vol. 1243 pp.

h) HISTOIRE UNIVERSELLE des EXPLORATIONS :

Publiée sous la Direction de L.H. PARIAS.

Paris - Nlles Librairies de France - F. Sant'Andrea, ed.-
1957 - IV vol. - 1657 pp.

i) KEFFER (L.) :

Indice Bibliogràfico de Lepra - 1500-1945.

1944-1948 - Sao-Paulo - Biblioteca do departamento de Pro-
filaxia da Lepra do Estado de Sao Paulo

3 vol. - 1936 pp.

J) MONTESTRUC (E) :

Statistique de la lèpre et histoire générale.

Arch. Inst. Pasteur Martinique.

1959 - 12 (N° Spécial) p. 1 à 89.

k) PESCE (H.) :

- Index Leprologicus Peruvianus.

Concierne solo la historia de la lepra en el Perú.

(Cerca 500 fichas bibliographicas) - Compilación -

1937-1951 - Lima-Perù - Departamento de Lepra del Minis-
terio de Salud Pública .

l) TALMUD de JERUSALEM :

(Traduction française et notes de SCHWAB (M.) :

Nelle edition contenant le Traité des Berakoth du Thalmud
de Babylone - Paris, 1960 - 4 vol.

L E S
CONFERENCES INTERNATIONALES
SUR LA LEPRE

- I - Conférence Internationale sur la Lèpre. BERLIN : 11-16 Octobre 1897 .
 - Berlin - Hirschwald, ed. - 1897-98; II vol. in 8° (reliés en 1)
 - Résumés généraux : Journ. Mal. Cutan. et Syph. Paris . 1897 , 9 , p. 626.
- II - Conférence Internationale sur la Lèpre. BERGEN : 16-19 Août 1909.
 - Publ. Health. Rep. U.S. Marine Hosp. Serv. - 1909, 24 , p. 1357.
 - Lepra, 1910 , 10 , B d II
- III - Conférence Internationale sur la Lèpre. STRASBOURG : 28-31 Juillet 1923.
 - Communications et Débats - Paris - Baillière, ed. - 528 pp.
- IV - Conférence Internationale sur la Lèpre. LE CAIRE : 21-27 Mars 1938
 - voir Bibliographie N° 266 : a, b, c.
- V - Conférence Internationale sur la Lèpre. LA HAVANE : 3-10 Avril 1948.
 - voir Bibliographie N° 280.
- VI - Conférence Internationale sur la Lèpre. MADRID : 3-10 Octobre 1953.
 - voir Bibliographie N° 287.
- VII - Conférence Internationale sur la Lèpre. TOKYO : 12-19 Novembre 1958.
 - voir Bibliographie N° 295.
- VIII - Conférence Internationale sur la Lèpre. RIO DE JANEIRO : Novembre 1963.
 - voir Bibliographie N° 291.
- IX - Conférence Internationale sur la Lèpre. LONDRES : 16-21 Septembre 1968.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIERE PARTIELe Concept Lépreux.

EN INDE	8
EN CHINE	9
AU JAPON	10
EN ASIE INDOCHINOISE	10
AU MOYEN ORIENT	11
DANS LE PEUPLE D'ISRAEL	12

DEUXIEME PARTIELa Lèpre vraie : Bacilliose de Hansen.CHAPITRE ILa Lèpre Vraie dans l'Antiquité

EN EGYPTTE	24
EN MESOPOTAMIE	25
EN INDE	26
EN CHINE	26
AU CAMBODGE ET AU JAPON	27
EN OCCIDENT	27

CHAPITRE IILa Lèpre Vraie au Moyen-Age et aux Temps Modernes.

LA LEPRE EN EUROPE	31
LA LEPRE AUX AMERIQUES	35
LE DECLIN DE LA LEPRE EUROPEENNE	39

CHAPITRE III

L'Epoque Contemporaine : Avènement de la Bacillose de Hansen.

- LA CLINIQUE DE LA LEPRE :	
A la Recherche d'une Classification ...	43
Conclusions	50
- LA BACTERIOLOGIE DE LA LEPRE :	
Les Tentatives de Culture	51
Conclusions	56
- LES MEDICATIONS et les TRAITEMENTS	59
A - Thérapeutiques de l'Antiquité au XIX ^e siècle	61
Les Huiles de Chaulmoogra en Europe	63
B - La Chimiothérapie :	
Thérapeutique Antilépreuse Contemporaine	66
I - La Sulfone-Mère et ses Dérivés :.....	66
1) La D.D.S.	66
2) Les Dérivés de la Sulfone-Mère	69
a) Les dérivés disubstitués	69
b) Les dérivés monosubstitués	70
c) Les sulfones substitués sur le noyau	71
d) Autres dérivés de la D.D.S.	71
3) Les Composés Apparentés à la D.D.S.	72
4) Mode d'action	73
II - Les autres Antiléproux	74
1) Les dérivés de la Thiourée	74
a) Les Thiocarbanilides	75
b) Les Thiosemicarbazones	75
c) Les Sulfamides-Retard	77
d) Les Ethylmercaptans	79
2) La 2,4'-Diamino-5-Thiazolyphenylsulfone	80
3) Le Macrocydon	81
III - Les Thérapeutiques Annexes	82
Conclusions	83
- L'IMMUNOLOGIE :	
A la recherche d'une spécificité	85
A - Rappel terminologique	87
- L'Allergie	87
- L'Hypersensibilité	89
- L'Anaphylaxie	89

B - Premières Applications à la Lèpre	90
C - Les Réactions de MITSUDA et FERNANDEZ	92
- Historique	92
- Les critiques de la réaction de Mitsuda	94
- Conclusion sur la valeur du Mitsuda	99
D - Lèpre et Bacille de Koch	99
- Affinités immunologiques ; prémunition croisée..	99
- Le B.C.G. dans la prophylaxie de la Lèpre ...	102
E - Autres tests appliqués à l'Immunologie de la Lèpre ...	105
- Les Réactions de Fixation du Complément dans la Lèpre en dehors de la Syphilis	105
- Les réactions sérologiques de la Syphilis appliquées à la Lèpre	106
1) La Réaction de Bordet-Wasserman.....	106
2) La Réaction universelle de Kahn	106
- Les Réactions de Vernes	107
- Les réactions de Sédimentation et de Précipitation	107
1) La vitesse de sédimentation	107
2) Le test de Rubino-Marchoux	107
3) La C-Réactive Protéine	107
4) Electrophorèse, Immunodiffusion	108
- Réactions d'Hémagglutination et de Précipitation à partir de fractions extraites du B.K.	108
1) La Réaction d'Hémagglutination conditionnée de Middlebrook-Dubos	108
2) Réactions utilisant la fraction PmKo	109
- L'immunofluorescence dans la Lèpre	110
- Tests divers d'Allergie Cutanée	111
- En Résumé	111
F - Conclusion	111
- HISTOPATHOLOGIE et LEPRE.....	113
A - Les Recherches au Microscope Photonique :	
Notions Classiques	116
1) Des premiers aperçus histocytologiques à la description des lépromes	116
2) La Lèpre Tuberculoïde	118
3) Les Groupes Intermédiaires	120

4) Les voies d'invasion bactérienne	122
a) La dissémination sanguine	122
b) L'envahissement par voie nerveuse	123
c) Discussion sur les voies d'invasion	125
5) Macrophages et bacilles lépreux	126
B - Les premières recherches au Microscope Electronique	129
- Le Mycobacterium Leprae.....	129
- Les Cellules Lépreuses	132
- Conclusions	134
RECAPITULATIF	135
CONCLUSIONS GENERALES	149
BIBLIOGRAPHIE	157
Les CONFERENCES INTERNATIONALES sur la LEPRE....	223

